FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

N° 706

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Florence LECLERC née LAMY

le 21-6-39 à Boulogne-sur-Seine

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES FORMES DITES CURABLES DE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

A propos de 14 Observations personnelles

Président : M. P. ROYER, Professeur.

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549002_0001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Florence LECLERC née LAMY

le 21-6-39 à Boulogne-sur-Seine

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES FORMES DITES CURABLES DE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

A propos de 14 Observations personnelles

Président : M. P. ROYER, Professeur.

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie . . . . . MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père,
le professeur Maurice LAMY

dont je souhaite que la rigueur
intellectuelle me serve toujours
de modèle.

A Monsieur le Professeur Pierre ROYER,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,
Directeur du Centre de Recherches sur les maladies
du métabolisme chez l'enfant,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui, après m'avoir confié le sujet de cette thèse, m'a guidée dans sa réalisation, puis a bien voulu me faire l'honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude pour m'avoir accueillie dans son groupe de recherches et fait bénéficier du rayonnement de son enseignement.

A Madame le Docteur Renée HABIB
Maitre de recherches à l'I.N.S.E.R.M.

En témoignage de profonde gratitude pour son enseignement, et pour l'aide qu'elle m'a apportée dans la conduite de ce travail, notamment dans ses aspects anatomo-pathologiques.

Avec l'expression de mon déférent attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé Victor COURTECUISSE

Médecin des Hôpitaux

Maitre de Conférences Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris,

Qui a bien voulu me communiquer les documents ultrastructuraux qu'il possède sur ce sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très vive gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé Henri MATHIEU

Médecin des Hôpitaux

Maître de Conférences Agrégé de la Faculté de Médecine,

qui m'a fait profiter très amicalement de son expérience clinique.

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Au Docteur J. FEINGOLD
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine,
Chargé de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.

Grâce à qui les études sur ordinateur rapportées dans ce travail ont été possibles.

Avec l'expression de mes vifs remerciements.

A [illegible] Cl. BOLLOL

Assistante à l'Institut Pasteur

Assistante de Biologie aux Enfants-Malades,

A qui sont dues l'ensemble des recherches virologiques figurant dans ce travail.

Avec l'expression de mes remerciements déférents.

Au Professeur Maurice LAMY

Au Professeur Agrégé Jean FREZAL

Au Docteur Marie-Louise JANNET

Au Professeur Christian NEZELOF

Au Professeur Agrégé Robert MALLET

Au Professeur Agrégé Daniel AIAGILLE

Au Professeur Agrégé Bernard LEVEQUE

Au Docteur Jean-Claude GABILAN

Au Docteur Fr. PENNAFORTE,

qui ont bien voulu nous confier plusieurs des observations ayant fait l'objet de ce travail ou des documents les concernant.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma très vive et déférente gratitude.

A mes Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur Alain MOUCHET

Monsieur le Professeur Paul MILLIEZ

Monsieur le Professeur Jean LENEGRE

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur Paul CASTAIGNE

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur Marcel AUSSANAIRE

Monsieur le Professeur Pierre MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur Agrégé Daniel ALAGILLE

Monsieur le Professeur Pierre ROYER

Et à leurs assistants

Monsieur le Professeur Agrégé Gilbert LAGRUE

Monsieur le Professeur Pierre MAURICE

Monsieur le Professeur Michel LALOTTE

Madame le Professeur agrégé S. LAMOTTE-BARILLON

Monsieur le Professeur agrégé Maxime SELIGMANN

Monsieur le Professeur agrégé Claude ATTAL

Monsieur le Docteur PHAM-HUU-TRUNG

Monsieur le Docteur E.C. HAFIB

Monsieur le Docteur Claude GENTIL

qui pendant mes stages m'ont fait bénéficier de leur enseignement et apporté leur appui.

En hommage respectueux.

I N T R O D U C T I O N

Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant, du moins dans sa forme mortelle, est maintenant bien défini sur le plan clinique, anatomique et nosologique et fait l'objet d'études de plus en plus nombreuses et de plus en plus précises.

Mais il apparait que le syndrome hémolytique et urémique se rencontre également sous des formes dont l'évolution immédiate est favorable, mais dont l'avenir lointain est encore incertain. Les incertitudes qui subsistent à propos de ces formes marquent jusqu'au problème de leur dénomination (formes non mortelles, formes à évolution immédiate favorable, formes curables...etc...)

Cette forme, que nous nous proposons, faute d'une meilleure désignation, d'appeler provisoirement " forme dite curable ", du syndrome hémolytique et urémique, si elle semble plus fréquemment observée, si elle a donné lieu a de nombreuses publications, ne parait pas avoir suscité un effort de définition anatomo-clinique aussi rigoureux que celui accompli pour les formes mortelles. C'est ainsi que, sur l'ensemble des observations récemment publiées ou ayant fait l'objet de statistiques, un huitième seulement comportent, outre l'étude clinique, une étude anatomo-pathologique du rein. De même la question de savoir pourquoi ces formes ont une évolution plus favorable que les formes mortelles précédemment décrites n'a été que rarement abordée.

C'est la raison pour laquelle il a paru intéressant de présenter quatorze observations de formes dites curables du syndrome hémolytique et urémique de l'enfant, comportant, outre l'étude clinique, un examen histopathologique du rein, en microscopie optique et en microscopie électronique, dès lors que la certitude diagnostique conférée par l'analogie des lésions trouvées à la biopsie rénale rend plus valables les conclusions, et en particulier les conclusions pronostiques, tirées de l'étude clinique.

L'étude de ces quatorze observations, que l'issue présentement favorable de la maladie a permis de mener de façon détaillée, tant en ce qui concerne les recherches étiologiques que l'évolution ; l'aspect spécifique, et néanmoins différent dans leur intensité, des lésions observées en microscopie optique ; la comparaison des cas étudiés avec l'examen anatomo-clinique des formes mortelles du syndrome précédemment suivies dans le service ; enfin l'étude de plusieurs cas en microscopie électronique confirmant la spécificité des lésions et justifiant leur rapprochement avec celles observées dans l'expérimentation sur l'animal, permettent d'apporter une contribution à l'étude de l'étiologie, du pronostic, et de la physio-pathologie des formes "dites curables" du syndrome hémolytique et urémique.

Nous rapportons ci-dessous quatorze observations de formes "dites curables" de syndrome hémolytique et urémique avec lésions anatomiques confirmées par biopsie rénale. Après un premier chapitre où sont reprises les observations correspondant à ces quatorze cas, l'étude clinique, biologique et anatomo-pathologique des éléments caractéristiques de la maladie fait l'objet d'un second chapitre : y sont successivement menées une étude clinique et biologique, comportant un examen de l'étiologie et de la symptomatologie, en distinguant le début du syndrome, ses aspects hématologique, rénal, neurologique, les variations de la tension artérielle, les signes associés, le traitement, l'évolution et une étude anatomo-pathologique en microscopie optique et en microscopie électronique.

Un troisième chapitre est consacré à l'étude des corrélations d'une part entre les formes curables, d'autre part entre celles-ci et les formes mortelles. Les corrélations au sein des formes curables sont recherchées entre les différents signes cliniques, biologiques et anatomiques du syndrome hémolytique et urémique, pris deux à deux, en faisant appel à un ordinateur. Les corrélations entre les formes curables et les formes mortelles du syndrome sont étudiées du point de vue clinique et du point de vue anatomique.

Enfin un quatrième et dernier chapitre situe par rapport aux cas rapportés dans la littérature les particularités cliniques et anatomo-pathologiques des quatorze observations qui font l'objet de ce travail ; il fait également le point des questions qui demeurent ouvertes, notamment celles de l'étiologie, du traitement, de l'évolution et du pronostic.

CHAPITRE I

DOCUMENTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

OBSERVATION N° 1.-

Patrick HUB... *, né le 25 avril 1954.

Cet enfant, âgé de 3 ans ½, est hospitalisé dans le service du Professeur Lamy, le 26 décembre 1957, pour un ictère avec vomissements et une oligurie avec hématurie.

Les antécédents personnels et familiaux de cet enfant sont normaux ; le début des symptômes est apparu quatorze jours avant l'hospitalisation.

Le 12 décembre 1957, sont survenus les premiers signes : une otite et une élévation de la température à 40°, pour lesquels l'enfant a reçu de la Pénicilline intra-musculaire. Le lendemain de la troisième injection, le 16 décembre 1957, on note un oedème de la face et, le surlendemain, une éruption morbilliforme du tronc. Puis, après une phase de six jours cliniquement muette, surviennent une coloration ictérique généralisée des téguments, avec vomissements et anorexie, une oligurie avec urines rougeâtres et une discrète élévation de la température à 37° - 38° , qui conduisent à l'hospitalisation.

Pendant les premiers jours de celle-ci, on note que l'enfant est extrêmement pâle. Il n'existe pas de signe hémorragique cutané ni de signe neurologique.

Les examens biologiques mettent en évidence :

- une anémie hémolytique à 2.440.000 globules rouges avec une réticulocytose à 45 %, une normoblastose à 4 %, une anisocytose, une poïkilocytose et une fragmentation des hématies ; un taux de bilirubine à 18 mg/l. et une moëlle riche et érythroblastique ;

---

* Cette observation, qui est l'observation N° XI de la thèse du Professeur Agrégé H. Mathieu, est due à l'obligeance du Professeur M. Lamy et du Professeur Agrégé J. Frézal, que nous tenons à remercier spécialement ici.

- une formule blanche comportant 11.400 globules blancs avec 74 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 19 % de lymphocytes, 4 % de monocytes, 2 % de métamyélocytes ;
- un taux de plaquettes à 186.000 ;
- un taux d'urée sanguine à 3,45 g/l., une oligurie à 300 cc, une protéinurie à 1,75 g/l. soit 0,4 g/24 h, une hématurie macroscopique.

On observe en même temps l'apparition d'une hypochlorémie à 76 mEq/l. et d'une hypokaliémie à 3,2 mEq/l. qui nécessitent la prescription de chlorure de potassium, d'une hyponatrémie à 126 mEq/l. avec élimination de 13 mEq/24 heures de sodium urinaire le même jour, enfin, d'une hypoprotidémie à 55 g/l., sans qu'on connaisse le taux des lipides et du cholestérol.

Devant la chute persistante du taux des globules rouges, jusqu'à 1.800.000, une exsanguino-transfusion de deux litres est effectuée le 28 décembre 1957. Au cours de celle-ci, l'enfant fait un collapsus mais celui-ci peut être réparé.

Cette exsanguino-transfusion est suivie d'une remontée du chiffre des globules rouges à 3.700.000, mais l'élévation de l'urée sanguine et l'oligurie persistent.

Progressivement cependant, sous l'effet d'un traitement symptomatique et de transfusions répétées, une amélioration se dessine au quinzième jour. L'enfant recommence à s'alimenter, ne vomit plus, la diurèse s'élève à 500 - 600 cc, l'urée descend de 3 à 2 g/l., l'hématurie diminue.

Après cette amélioration certaine, mais incomplète, du quinzième jour, les autres signes vont s'amender progressivement et dans des délais variables : le taux d'urée sanguine est normal au bout de 30 jours, l'hématurie disparait au bout de 60 jours. L'hémolyse persiste un mois et l'anémie se répare au bout de deux mois. La leucopénie, dont le chiffre le plus bas est de 3.000, se poursuit du 25ème au 60ème jour. L'albuminurie va persister deux ans mais à des taux voisins de 0,20 g/24 h. Au bout de vingt-quatre mois, le pouvoir de concentration maxima du rein est à 1.029.

Bien qu'aucun signe hémorragique n'ait été observé dans les premiers jours et que le chiffre des plaquettes ait été normal, on note un meelena au 8ème jour et, au 20ème jour, des pétéchies avec un taux de plaquettes à 104.000.

Parmi les recherches étiologiques effectuées, coproculture, hémoculture et recherche de germes dans le pharynx, ont été négatives. Il n'y a pas eu d'étude virale. Le taux des antistreptolysines était de 800 unités.

L'évolution ultérieure, qui porte sur une période de 9 ans, est caractérisée par la survenue de diverses complications :

Dix sept mois après l'épisode aigu, survient une hypertension artérielle sévère à 19-10, mais celle-ci demeure isolée ; l'examen clinique, le développement staturo-pondéral, les examens biologiques sont normaux. Cette hypertension, sous l'effet d'un traitement hypotenseur (Serpasil à la dose de 0,1 mg/jour), maintenu pendant quatre ans, ne persiste pas, et le traitement est interrompu.

L'apparition secondaire de cette hypertension artérielle incite à pratiquer le 12 juin 1959, soit 18 mois après le syndrome hémolytique et urémique, une biopsie rénale dont le compte-rendu est le suivant (Fig 6) :

Il existe environ quarante cinq glomérules sur les préparations examinées, dont les lésions ne sont pas du tout homogènes.

En effet quinze glomérules ne présentent aucune lésion notable sauf, très rarement, un discret épaississement de certaines parois des capillaires glomérulaires.

Trente glomérules environ sont altérés : deux glomérules présentent un aspect pseudokystique, avec un petit moignon de floculus hyalinisé et rétracté. Tous les autres glomérules sont réduits à l'état de petits blocs fibreux, acellulaires, à l'intérieur desquels les colorations par le P.A.S. et la réticuline permettent de distinguer un réseau de parois de capillaires, très épaissies et hyalinisées .

Il existe des plages importantes de fibrose interstitielle, parfois infiltrées de quelques cellules inflammatoires, et au sein desquelles existent des groupes de tubes très atrophiques contenant de petits cylindres hyalins.

Quelques tubes présentent des vitrées épaissies.

La plupart des artérioles ont leur lumière plus ou moins obstruée par un gonflement lamellaire important de leur zone sous-endothéliale.

Conclusion :

Il n'existe aucun argument caractéristique en faveur du diagnostic de microangiopathie thrombotique. Seuls plaident en faveur d'une telle possibilité l'association de lésions vasculaires et glomérulaires, et l'inégalité de l'atteinte glomérulaire.

*

Vingt-quatre mois après l'épisode aigu et indépendamment de l'hypertension, sont apparus, après une angine avec température à 39 ° 5 , des mouvements convulsifs des membres supérieurs et des membres inférieurs, s'accompagnant de perte des urines, de morsure de la langue et d'un tracé électrique montrant, sur un fond un peu lent, des anomalies épileptogènes à expression généralisée. Ces manifestations neurologiques ont cédé sous Gardénal à la dose de 4 mg/jour.

A l'arrêt du traitement, deux ans plus tard, les symptômes neurologiques ne se sont pas reproduits et l'électro-encéphalogramme est resté depuis normal.

Depuis la survenue de ces accidents, l'enfant est vu régulièrement une fois par an et chaque fois, la tension artérielle est mesurée, un bilan rénal, une numération des globules rouges et des plaquettes et un électro-encéphalogramme sont effectués. Tous ces examens sont normaux.

Au dernier bilan fait en janvier 1967, l'enfant qui a 12 ans $\frac{1}{2}$, pèse 36,750 kg et mesure 1,43 m ; il progresse normalement dans la colonne des - 1 déviations standard.

Il se plaint de malaises subits, de quelques secondes, pendant lesquels il devient très pâle. Il a eu l'année dernière une angine avec poussée tensionnelle à 17, mais la tension artérielle est actuellement à 14 - 9, avec un fond d'oeil normal.

L'examen neurologique est normal.

L'hémogramme dénombre 5.150.000 globules rouges, 220.000 plaquettes et 5.600 globules blancs, dont 61 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires éosinophiles, 4 % de lymphocytes, 30 % de grands lymphocytes et 4 % de monocytes. (Il est à noter qu'un précédent hémogramme, fait une

semaine plus tôt, avait montré une formule leucocytaire singulière comportant 4.200 globules blancs, dont 51 % de polynucléaires neutrophiles, 2% de polynucléaires eosinophiles, 7 % de métamyélocytes neutrophiles, 39 % de lymphocytes et grands lymphocytes et 1 % de monocytes).

L'albuminurie est de 0,02 g/24 h. Le compte d'Addis, sur 40 ml., dénombre 110 hématies/minute et 2.200 leucocytes/minute.

L'ionogramme sanguin donne les résultats suivants :

Na : 3,1 mEq/l ; [illegible] : 140 mEq/l ; Cl : 104 mEq/l ; réserve alcaline : 22,5 mEq/l ; urée : 0,42 g/l ; protides : 63 g/l.

La glycémie est à 1,15 g/l.

Le pouvoir de concentration maxima du rein , qui avait été étudié lors du bilan précédent, était à 1030.

Conclusion :

Garçon de 12 ans ½ qui a fait à l'âge de 3 ans ½ un syndrome hémolytique et urémique, traité par une exsanguino-transfusion et 5 transfusions. La biopsie rénale, faite deux ans après, est compatible avec ce diagnostic. Après une période muette cliniquement sont survenus, 17 mois après, une hypertension artérielle, 24 mois après, un mal comitial défini cliniquement et électriquement.

Ces deux symptômes ont été sensibles à la thérapeutique et, depuis , l'état clinique de l'enfant est satisfaisant. Les bilans, le bilan rénal en particulier, sont normaux.

OBSERVATION N° 2.-

Paul SCH.... *, né le 15 septembre 1963.

Cet enfant, âgé de 9 mois ½, est hospitalisé dans le service de pédiatrie du centre hospitalier de Versailles, le 28 juin 1964, pour une brusque altération de l'état général avec coma convulsif, survenu après deux jours de troubles digestifs avec pâleur.

Les antécédents personnels et familiaux de cet enfant sont normaux ; le début des symptômes remonte à trois jours.

Pendant les premiers jours de l'hospitalisation, on est en présence d'un enfant pâle, oedématié, comateux. Les crises convulsives se reproduisent. Le fond d'oeil est normal. La ponction lombaire ramène un liquide clair avec deux éléments et une albuminorachie à 0,42 g/l. L'électro-encéphalogramme montre un tracé un peu lent, subnormal. On observe une poussée hypertensive à 17 de maxima avec oedème pulmonaire, expectoration mousseuse et sanglante, hépatomégalie, cyanose et anurie.

En même temps sont retrouvés les éléments caractéristiques du syndrome :

- syndrome hématologique avec une anémie hémolytique (1.600.000 globules rouges); une réticulocytose à 2,3 % , des hématies hérissées de pointes et fragmentées, une moëlle riche et érythroblastique ; une formule blanche comportant 16.400 globules blancs avec 43 % de polynucléaires neutrophiles et 57 % de lymphocytes; un syndrome hémorragique fait de moelena, pétéchies, et d'écchymoses cutanées et muqueuses, avec un chiffre de plaquettes à 50.000 ;

---

* Nous remercions le docteur J.C. Gabilan qui a bien voulu nous confier cette observation.

- syndrome rénal associant à une urémie à 2,50 g/l avec urée urinaire à 8,57 g/l, une protéinurie à 4 g/l, une hématurie à 6.000.000 d'hématies/minute. Le taux du chlore plasmatique est à 93 mEq/l., celui du sodium plasmatique à 130 mEq/l., celui du potassium plasmatique à 4 mEq/l. (ce dernier s'abaissera à 3,33 mEq/l).

Sous l'effet d'un traitement associant sédatifs, hypotenseurs, saignées, perfusion de sérum glucosé hypertonique en fonction de la diurèse, et transfusion de globules déplasmatisés, de suspension plaquettaire ou de sang, une crise diurétique survient au bout de trois jours, mais, jusqu'au treizième jour, l'état du malade reste grave : si les convulsions cessent, si la conscience reprend, si les signes de défaillance cardiaque s'amendent, l'hypertension persiste à 16 de maxima, l'urémie oscille entre 3 et 4 g/l., les signes hémorragiques et la pâleur sont impressionnants.

Le 14ème jour, malgré une diurèse à nouveau basse (autour de 50 cc), une amélioration s'ébauche. L'enfant est plus calme, moins pâle. Le chiffre des globules rouges est à 2.400.000, les ecchymoses disparaissent. Les urines sont moins hématuriques. Cette amélioration se confirme puisqu'au seizième jour, le chiffre des globules rouges est à 3.400.000, les plaquettes à 162.000, l'urée à 2,60 g/l., la diurèse à 250 cc, la tension artérielle à 12-6.

Après cette amélioration, les signes vont diminuer d'intensité, puis disparaître. Le taux d'urée sanguine est normal au bout d'un mois, l'hématurie dure 16 jours, l'hémolyse 25 jours et l'anémie met 90 jours à se réparer. L'albuminurie dure moins de 2 mois. La thrombopénie qui rechute à nouveau restera autour de 50.000 jusqu'à la fin du deuxième mois. La leucopénie n'a jamais été nette dans cette observation.

Les recherches étiologiques qui ont été faites ont donné les résultats suivants :

- coproculture négative ;
- étude immuno-hématologique : pas de leucoagglutinine ni de thromboagglutinine, mais présence à un taux de 1/64ème d'une agglutinine froide complète dans le sérum.

Au bout de deux mois d'hospitalisation, l'enfant est adressé au docteur Gabilan pour une exploration de la fonction rénale et une biopsie rénale. Cette dernière est effectuée le 15 septembre 1964, soit deux mois et demi après le début du syndrome hémolytique et urémique. Lors de la biopsie chirurgicale, le rein apparaît très rouge, mou, difficile à saisir, et le prélèvement du parenchyme rénal est délicat en raison de la friabilité des tissus. Cependant on ne constate aucune tendance hémorragique. Le compte-rendu histologique est le suivant : (Fig 4) :

Sur la trentaine de glomérules examinés :

Dix sont sensiblement normaux.

Les vingt autres présentent des lésions plus ou moins importantes et variables d'un glomérule à l'autre, caractérisées par un épaississement diffus des parois des capillaires glomérulaires, rétractant certains de ces glomérules, dont l'espace de Bowmann est augmenté. Dans deux glomérules, il existe des croissants épithéliaux faisant adhérer le floculus et la capsule de Bowmann. Il n'a pas été noté de thrombose intracapillaire.

Certains tubes sont normaux ; d'autres, et ils sont généralement groupés, ont un épithélium aplati très acidophile, des noyaux à peine visibles et semblent nécrosés.

Mais surtout, deux faits sont remarquables :

a) l'atteinte absolument diffuse de toutes les artérioles, qui ont des parois épaissies, des lumières presqu'obstruées par l'hypertrophie de la zone sous-intimale.

b) l'intense infarcissement hémorragique du tissu interstiel qui dissocie complètement tous les éléments du parenchyme rénal.

Conclusion

Cet aspect est compatible avec celui de microangiopathie thrombotique.

*

L'étude du fonctionnement rénal, quant à elle, montre la persistance de certaines anomalies : une protéinurie à 0,02 g/24 h., une concentration maxima à 1025, une clearance de la créatinine endogène à 50 ml/min/1,73 m2, mais surtout une tension artérielle toujours supérieure aux valeurs normales pour l'âge de l'enfant : 11-5 au flush, avec augmentation de volume du ventricule gauche sur la radiographie du thorax.

C'est la raison pour laquelle un traitement hypotenseur est prescrit. Ce traitement (réserpine 1/10 mg/kg de poids) ne peut pas être interrompu avant un délai de neuf mois, car, à son arrêt, on voit la tension artérielle remonter. Au bout de neuf mois, l'interruption du traitement est possible et se passe sans incident.

Cet enfant, qui est suivi régulièrement depuis 2 ans ½, va bien ; son développement staturo-pondéral est satisfaisant ; il n'y a ni anémie, ni thrombopénie ; l'ionogramme sanguin est normal ; la clearance de la créatinine est à 74 ml/min/ 1,73 m2 , le pouvoir de concentration maxima du rein à 1030.

Conclusion

Enfant de trois ans, qui a fait à l'âge de 9 mois ½ un syndrome hémolytique et urémique, confirmé 2 mois ½ après par une biopsie rénale, et traité uniquement par transfusions. L'évolution ultérieure est marquée par la persistance pendant six mois d'une hypertension qui régresse sous traitement.

Deux ans après l'épisode aigu, les fonctions rénales sont normales.

OBSERVATION N° 3.-

Edmond MOU...., né le 10 décembre 1963.

Cet enfant, âgé de 8 mois, est hospitalisé dans le service du docteur Bach, le 8 août 1964, pour des convulsions avec hémiplégie gauche.

Les antécédents personnels et familiaux de cet enfant sont sans particularité, si ce n'est qu'il vivait au Cameroun jusqu'au mois de juin 1964.

A l'admission, on note que le fond de l'oeil est normal ; la ponction lombaire montre 15 éléments lymphocytaires, de nombreuses hématies, 0,80 g d'albumine.

Le 10 août, en même temps qu'apparaissent un meelena et une hématurie, les autres éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique sont mis en évidence et, après une transfusion, l'enfant est adressé au professeur Royer avec ce diagnostic.

A son arrivée dans le service, l'enfant est pâle, somnolent ; après le meelena, sont survenues des pétéchies. L'anémie s'est encore accentuée : globules rouges : 1.800.000 ; globules blancs : 25.800 avec polynucléaires neutrophiles : 42 % , éosinophiles : 2 % , lymphocytes : 40 % , monocytes : 7 % , métamyélocytes : 5 % , myélocytes : 3 % , plasmocytes : 1 % . Les hématies sont déformées avec poikilocytose, anisocytose, polychromatophilie. Il existe une réticulocytose à 4,8 % et une erythroblastose à 10 % . Le taux des plaquettes est abaissé à 10.000. L'urée est à 1,50 g/l., la diurèse oscille entre 100 et 250 cc. Il existe une hématurie macroscopique et une albuminurie à 5,30 g/l. soit 1 g/24 heures.

En outre, des examens complémentaires permettent d'observer :
- une chute du sodium plasmatique de 140 à 127 mEq/l., celle-ci étant, dans ce cas, parallèle à une réduction de l'élimination urinaire du sodium.
- une chute du potassium plasmatique de 5,8 à 2,4 mEq/l.; du chlore plasmatique de 99 à 90 mEq/l. ; de la protidémie à 58 g/l.

- la présence de traces de sucre dans les urines, dans les premiers jours, sans qu'une étude concomittante de la glycémie ait été faite.

Un traitement associant trois transfusions globulaires de 40, 50 et 60 cc à deux jours d'intervalle, et la perfusion d'héparine (45 mg le premier jour puis 75 mg/j) n'a pas une action spectaculaire sur l'anémie, puisque le 17 août, soit au neuvième jour de la maladie, le chiffre de globules rouges est toujours à 2.200.000.

C'est pourquoi une exsanguino-transfusion (1,800 l.) est pratiquée ; elle est suivie d'une nette amélioration : le 18 août, au 10ème jour de la maladie, le taux des globules rouges est de 4 millions, la diurèse de 225 cc, l'albuminurie de 0,4 g/24 h; si l'hématurie persiste, l'urée est à 1,76 g/l. ; le taux des plaquettes est à 210.000 . Le traitement par l'héparine est interrompu.

L'évolution ultérieure, après cette amélioration, est caractérisée par quatre rechutes, très modérées, du chiffre des globules rouges, qui sera normal au bout de trois mois. Le chiffre des globules blancs va descendre jusqu'à 5.600, avec une fois une éosinophilie à 11 %.

La diurèse est normale au bout de douze jours. Le taux de l'urée sanguine au bout de trois semaines ; la durée de l'albuminurie est relativement brève : 30 jours, celle de l'hématurie difficile à définir : entre 9 jours et 90 jours. Au 30ème jour, le pouvoir de concentration maxima du rein est à 1015. La tension artérielle est toujours restée aux environs de 12-6 , 11-6, soit un peu au-dessus des valeurs considérées comme normales pour l'âge.

Les recherches étiologiques (recherche de germes dans le pharynx et dans les selles, hémoculture, essai d'isolement d'un virus, et étude sérologique) ont toutes été négatives.

Une biopsie rénale a été effectuée le 2 septembre 1964, soit un mois après le début de la maladie. Son compte-rendu est le suivant (Fig 1) :

Une cinquantaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées.

Dix environ parmi ceux-ci sont soit normaux, soit légèrement prolifératifs.

Les quarante glomérules restants présentent des lésions typiques de microangiopathie thrombotique, caractérisées par un épaississement des parois des capillaires glomérulaires, par un dépôt floconneux, refoulant les cellules endothéliales dans la lumière des capillaires. Il n'existe aucune prolifération cellulaire ni endothéliale, ni intercapillaire, ni épithéliale. Cet épaississement est parfois localisé à quelques parois de capillaires seulement. Dans les glomérules où les lésions sont plus avancées, il existe un comblement des lumières par du matériel hyalin et une coalescence des anses capillaires entre elles. Dans plusieurs glomérules, on note la présence de thrombi fibrinoïdes dans les lumières capillaires.

Les lésions vasculaires sont rares, mais quand elles existent, elles sont généralement caractérisées par un gonflement et un dédoublement de l'intima, refoulant l'endothélium vers la lumière artériolaire, qui est parfois obstruée par un thrombus fibrinoïde.

Oedème et fibrose interstitielle diffus.

Lésions tubulaires modérées (quelques tubes dilatés, quelques tubes atrophiques, quelques vacuoles intracytoplasmiques) . Présence de dépôts de pigment ferrique dans le cytoplasme de l'épithélium tubulaire.

Conclusion :

Aspect de microangiopathie thrombotique typique.

*

L'évolution ultérieure qui porte sur une période de 2 ans ½ est marquée par diverses complications :

Quatre mois après l'épisode aigu sont notées des manifestations végétatives : hypérhémie au lever pendant un quart d'heure. L'électroencéphalogramme est normal.

Vingt mois plus tard, en août 1966, l'enfant est hospitalisé à nouveau dans le service pour des convulsions survenues après une angine fébrile. Le fond d'oeil et la ponction lombaire sont normaux, mais l'électroencéphalogramme montre des anomalies lentes postérieures bilatérales, à léger maximum droit, avec plusieurs bouffées généralisées paroxystiques de "pointe onde" suspectes de comitialité. L'enfant sort avec une prescription de Gardénal pour un an.

Le bilan hématologique et rénal fait au cours de cette hospitalisation est normal. La tension artérielle est à 10-6. La clearance de la créatinine est de 63 ml/min/1,73 m2, le pouvoir de concentration maxima du rein est à 1027.

Enfin on doit noter la survenue de deux crises d'asthme, aux mois de juin et de septembre de l'année 1964; la première était survenue à la troisième injection de Pénicilline prescrite pour une angine, la deuxième, sans cause déclenchante apparente.

Conclusion :

Enfant ayant fait à l'âge de 8 mois un syndrome hémolytique et urémique, confirmé par la biopsie rénale, traité par l'héparine pendant 8 jours à la dose de 75 mg/j, (la dose théorique de 200 mg/m2 donnant 90 mg/jour) et ayant reçu une exsanguino-transfusion. Deux ans après la guérison clinique, avec des fonctions rénales normales, il fait un mal comitial clinique et électrique qui réagit favorablement au gardénal.

OBSERVATION N° 4.-

Jean NOU....* , né le 17 octobre 1964.

Cet enfant est hospitalisé le 18 janvier 1965, à l'âge de trois mois, dans le service de Pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Reims, à la suite de la survenue brutale de deux crises convulsives généralisées, accompagnée de pâleur, alors qu'existaient depuis quelques jours déjà, des troubles digestifs. Les antécédents personnels et familiaux de l'enfant sont normaux.

Lors de l'hospitalisation, l'examen clinique montre un enfant pâle, bouffi, subcomateux, très hypertonique, présentant un nystagmus horizontal. Les convulsions se reproduisent les deux jours suivants.

Si le liquide céphalo-rachidien est normal, avec 0,30 g/l d'albumine et un seul élément, les signes caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique sont rapidement mis en évidence :

- un syndrome hématologique associant une chute du nombre de globules rouges à 2,4 millions, puis, 4 jours après l'admission, à 1,8 million , avec 15 % de réticulocytes et une thrombopénie à 80.000;

- un syndrome rénal avec une oligurie à 50 cc, une hématurie, une albuminurie (10 g/l),un taux d'urée sanguine à 2,10 g/l,des taux de potassium et de chlore plasmatique respectivement de 5,1 et de 101 mEq/l.

Malgré un traitement symptomatique et deux transfusions de 20 et 50 cc, l'évolution immédiate est peu favorable et,pendant les premiers jours, l'état du malade demeure très précaire : la diurèse reste très réduite (entre 50 et 100 cc par jour) ; au sixième jour, le taux de l'urée sanguine monte à 3,20 g/l ; au dixième jour, le nombre des globules rouges tombe à 1,1 million, tandis que la diurèse est à nouveau abaissée et que des saignements apparaissent aux points de piqure.

---

* Nous tenons à remercier le docteur Fr. Pennaforte, à l'obligeance de qui nous devons cette observation .

Toutefois, au seizième jour après le début du syndrome hémolytique et urémique, des signes nets d'amélioration apparaissent, malgré la persistance de l'anémie (1,7 million de globules rouges) : le poids du malade diminue de 1 kg., le taux d'urée sanguine descend à 1,23 g/l, la diurèse dépasse pour la première fois 100 cc. Parallèlement, au cours de la même période, le taux du potassium sanguin s'abaisse de 5,1 à 3,3 mEq/L. Le nombre des plaquettes, remonté à 180.000 au douzième jour, demeure stable ensuite.

Après cette amélioration l'évolution ultérieure est progressivement favorable :

- une troisième transfusion (50 cc) est pratiquée le 4 février 1965 et l'hémolyse, qui aura marqué au total 4 poussées, cède au bout de 60 jours, tandis que le temps de réparation de l'anémie dépasse 90 jours.

- l'évolution du nombre des globules blancs n'est pas connue.

- si l'hématurie disparait au bout de 8 jours, l'albuminurie et l'urémie se prolongent jusqu'au quarante-cinquième jour.

4 mois ½ après le début du syndrome hémolytique et urémique, le jeune **Jean NOU..** est adressé aux Enfants-Malades pour une biopsie rénale, pratiquée le 9 juin 1965, et dont le compte-rendu est le suivant :

Deux cents glomérules environ sont présents sur les préparations examinées.

La moitié d'entre eux ne présentent aucune altération notable.

L'autre moitié est constituée par des glomérules plus ou moins altérés et présentant des aspects très variables d'un glomérule à l'autre. Certains présentent simplement un épaississement de la capsule de Bowmann avec épaississement des parois des capillaires glomérulaires sans hypercellularité et parfois rétraction du floculus ; dans d'autres, il existe une hyalinisation partielle, mais plus ou moins étendue, du floculus, certains amas hyalins évoquant des thromboses intracapillaires hyalinisées ; dans d'autres, des croissants épithéliaux font adhérer le floculus à la capsule qui est généralement épaissie. Dix à vingt de ces glomérules sont en " pain à cacheter ".

La moitié des tubes environ ne présente aucune modification notable. Dans l'autre moitié, il existe des tubes atrophiques à vitrées épaissies ou des tubes collabés contenant de petits cylindres hyalins.

Quelques travées de fibrose interstitielle infiltrée par places d'assez nombreuses cellules inflammatoires.

Quelques artérioles présentent un rétrécissement de la lumière dû à un gonflement de l'endothélium.

Conclusion :

Bien qu'il n'existe aucun signe histologique caractéristique de microangiopathie thrombotique à sa phase aiguë, la répartition et la nature des lésions glomérulaires, l'atteinte artériolaire, rendent ce diagnostic extrêmement probable.

*

Depuis lors l'enfant a été revu régulièrement et les examens pratiqués au cours de ces deux ans, font apparaitre des résultats normaux pour le développement staturo-pondéral, l'hémogramme, le chiffre des plaquettes, l'ionogramme sanguin et le culot urinaire.

L'enfant ne présente ni hypertension artérielle ni signes neurologiques.

Conclusion :

Nourrisson atteint à l'âge de 3 mois d'un syndrome hémolytique et urémique. La biopsie rénale faite quatre mois plus tard est évocatrice de ce diagnostic. L'évolution immédiate, sous l'effet de transfusions, a été favorable, et l'enfant, qui est suivi depuis deux ans, se porte bien ; ses examens biologiques sont normaux.

OBSERVATION N° 5 .-

Maria ALI... * , née le 29 août 1964.

Cette enfant, de nationalité espagnole, est hospitalisée le 6 mars 1965, à l'âge de 6 mois ½, dans le service de médecine infantile du centre hospitalier d'Evreux, pour diarrhée et vomissements accompagnés de fièvre, ainsi que pour des épisodes transitoires de toux avec pâleur. Ses antécédents personnels et familiaux sont sans [illegible].

Lors de l'hospitalisation, l'examen clinique fait apparaître la persistance de la diarrhée et de la fièvre, l'accentuation de la pâleur et l'existence d'un piqueté purpurique localisé à la région axillaire droite. Les examens complémentaires permettent d'évoquer dès le premier jour le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique, puisqu'ils mettent en évidence :

- une anémie hémolytique, avec un chiffre de globules rouges à 2.050.000, des hématies nucléées dans le sang périphérique et une réticulocytose à 18 % - une formule leucocytaire à 16.700 globules blancs dont 19 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % de polynucléaires éosinophiles , 60 % de lymphocytes , 11 % de monocytes et 7 % de myélocytes - une bilirubinémie à 15 mg/l ; tandis que les plaquettes mesurées au sixième jour sont à 205.000.

- un syndrome rénal, associant urémie (taux d'urée sanguine de 1,80 g/l), protéinurie (12 g/l), hématurie (300 - 400 hématies par champ) . S'il n'y a jamais eu d'anurie, l'oligurie apparaît comme probable, la diurèse étant, le seul jour où elle a été mesurée, de 120 cc . La tension artérielle est à 8 de maxima .

---

* Cette observation nous a été communiquée par le Docteur J.C. Gabilan, que nous tenons à remercier ici.

Parallèlement on observe :

- une glycosurie à 2,30, puis 1,68 g/l.,
- une hypogammaglobulinémie,
- une hyperlipémie à 17 g/l, avec un taux de cholestérol à 2,70 g/l, la protidémie la plus basse étant, par contre, de 64 g/l ,
- un taux de potassium variant entre 5 et 4 mEq/l,
- une hypochlorémie à 97 mEq/l ,
- une hyponatrémie à 135 mEq/l, avec élimination de 1,75 mEq/24 h le même jour.

Le 13 mars, au huitième jour de l'évolution, la fièvre, les vomissements, la diarrhée persistent, de même que l'anémie (2 millions de globules rouges) , tandis que l'urémie s'accentue (3,10 g/l). Le lendemain, l'enfant, qui n'a pas encore reçu de transfusion, est adressée au Docteur Gabilan, qui note la pâleur de la malade, l'existence d'un gros foie, un pharynx très rouge avec toux et l'accentuation de l'anémie (1,7 million de globules rouges).

La mise en place d'urgence d'une transfusion de 100 cc de sang frais et d'une perfusion d'héparine de 25 mg/jour, pendant 6 jours, ou 6 mg/kg/j(alors que la dose théorique, correspondant à 200 mg/m2, aurait été de 66mg/jour ou 10 mg/kg) permet de noter à partir du douzième jour une amélioration dans l'état de la malade : la diurèse passe à 300 cc, l'urémie régresse (0,92 g/l) en même temps que l'albuminurie (2,1 g/l - 0,73 g/24 heures) et l'hématurie (3.000 hématies/minute) tandis que le chiffre des globules rouges remonte à 2,9 millions.

L'évolution ultérieure est caractérisée par l'inégale persistance des divers symptômes. L'hémolyse dure 25 à 30 jours, nécessitant une deuxième transfusion ; elle se traduit par trois rechutes du nombre des globules rouges, qui est de 3,4 millions à la sortie du service le trentième jour, tandis que la durée de réparation de l'anémie n'est pas connue. Une leucopénie apparaît, dont le chiffre le plus bas est à 5.400 globules blancs.

Si l'hématurie cesse au bout de 9 jours, l'urémie dure 20 jours et l'albuminurie persiste à 0,38 g/24 h. le trentième jour.

Enfin, pendant toute l'évolution, la tension artérielle reste normale avec 8 de maxima au flush et il n'y a pas de signes neurologiques.

Les recherches étiologiques pratiquées, dont certaines ont été négatives (coproculture, études sérologiques pour l'adéno-virus et le virus des oreillons, tentative d'isolement d'un virus à partir des urines) , ont permis de mettre en évidence un virus respiratoire et syncitial à partir d'un prélèvement de gorge. Ce dernier a été pratiqué au onzième jour de la maladie, alors que la gorge était rouge depuis deux jours, et la température à 38°6 . Deux jours après le prélèvement est apparue une éruption maculeuse du tronc avec ganglions rétro-cervicaux, analogue à celle déjà notée dans d'autres observations de cette série. La recherche d'anticorps par la réaction de séroneutralisation pour ce virus, faite ultérieurement, a montré une légère augmentation de leur taux.

Dès l'amélioration de son état, l'enfant, Maria ALI... est adressée à la clinique chirurgicale infantile des Enfants-Malades, pour une biopsie rénale. Celle-ci est pratiquée le 10 avril 1965, soit 35 jours après le début du syndrome hémolytique et urémique, et fait l'objet du compte-rendu suivant :

Une cinquantaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées .

Cinq glomérules sont normaux.

Dans les quarante cinq autres glomérules, il existe des lésions plus ou moins évoluées mais typiques de microangiopathie thrombotique avec épaississement et "feuilletage" de l'endothélium obstruant parfois la lumière des capillaires glomérulaires et s'accompagnant dans quelques glomérules de thrombose intra capillaire,et aspect fibrillaire du tissu intercapillaire sans prolifération cellulaire. Huit de ces glomérules présentent une rétraction du floculus au pôle vasculaire du glomérule avec augmentation de l'espace de Bowmann.

De nombreux tubes, dont l'épithélium est atrophique, ont des vitrées épaissies ; certains contiennent des cylindres hyalins dans leur lumière. Dans certains tubes on note la présence d'un dépôt de pigment ferrique intracytoplasmique.

Il existe un oedème important accompagné de fibrose du tissu interstitiel qui, par places, contient quelques cellules inflammatoires.

Les lésions vasculaires sont discrètes mais quelques artérioles ont un aspect en " bulbe d'oignon ".

Conclusion :

Aspect caractéristique de microangiopathie thrombotique.

*

Sept mois après cette biopsie, le 4 octobre 1965, l'enfant est de nouveau hospitalisée, à l'âge de 13 mois. Son développement staturo-pondéral et psychomoteur est normal ; elle ne marche pas, mais sourit et joue normalement. Le foie et la rate ne sont pas perçus ; la tension artérielle est à 8 de maxima.

Les examens pratiqués lors de cette hospitalisation donnent les résultats suivants :

- hémogramme : 4.330.000 globules rouges
  185.000 plaquettes
- ionogramme sanguin = Na : 142 mEq/l ; K : 5 mEq/l ; Cl : 107 mEq/l ; réserve alcaline : 18,6 mEq/l ; urée : 0,24 g/l ; protidémie : 79 g/l.
- protéinurie : 0,10 g/l (0,02 g/24 h.)
- compte d'Addis : 3.511 et 4.700 hématies/minute.
- pouvoir de concentration maxima du rein à 1021,
- clearance de la créatinine endogène : 34 ml/mn/1,73 m2,
- électroencéphalogramme normal.

Depuis lors, l'enfant est retournée en Espagne. Les nouvelles, au demeurant peu précises, que l'on a d'elle, indiquent qu'elle va bien.

Conclusion :

Nourrisson, atteint à l'âge de 6 mois $\frac{1}{2}$, d'un syndrome hémolytique et urémique, confirmé par la présence sur la biopsie rénale, faite 35 jours après, de lésions de microangiopathie thrombotique.

Sous l'effet d'un traitement associant transfusions et héparine, l'évolution immédiate est favorable. Un bilan fait sept mois plus tard ne montre qu'une baisse de la clearance de la créatinine et du pouvoir de concentration maxima du rein.

OBSERVATION N° 6 .-

Nathalie LEV... * , née le 5 septembre 1964.

Cette enfant est hospitalisée dans le service de Pédiatrie du centre hospitalier Louis Pasteur de Cherbourg, le 16 mai 1965, à l'âge de 9 mois, à la suite d'une anurie et de convulsions apparues dans les conditions suivantes : Le 14 mai, l'enfant, dont les antécédents personnels et familiaux sont normaux, a eu de la fièvre. Le 15 mai, elle a présenté des nausées accompagnées de pâleur et a reçu, à domicile, des perfusions de sérum glucosé isotonique et des injections intra-musculaires de soludécadron qui ont été renouvelées le lendemain. Dans la nuit du 15 au 16 mai elle a cessé d'uriner ; le 16 mai les convulsions sont survenues.

L'hospitalisation d'urgence est décidée et on note, lors de celle-ci, une pâleur sans cyanose, des gémissements incessants, des selles diarrhéiques de couleur foncée. La répétition des convulsions nécessite un traitement par largactil et gardénal, tandis que l'ionogramme sanguin fait apparaître une hypochlorémie (80 mEq/l), une hyponatrémie (119 mEq/l), une hypoprotidémie (40 g/l) et une hypocalcémie.

Les éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique sont rapidement mis en évidence :

- l'hémogramme révèle un chiffre de globules rouges abaissé à 2,9 millions et la présence de myélocytes dans le sang périphérique.
- le syndrome rénal comporte une oligurie, tendant à l'anurie ; l'analyse des quelques cc d'urine ramenés par un sondage vésical démontre la protéinurie (5 g/l) ; une urémie (2,95 g/l) et une hyperkaliémie (6,5 à 7,5 mEq/l).

---

* Comme la précédente, cette observation est due à l'obligeance du Docteur J.C. Gabilan. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements.

Pendant les 4 jours suivants, au cours desquels une otite droite est en outre découverte, l'enfant reçoit des perfusions de 375 cc le premier jour et de 250 cc par jour ensuite, composées à parties égales de sérum physiologique, de sérum glucosé et de sérum bicarbonaté. Malgré une reprise de la diurèse, l'aggravation de l'anémie (2,4 millions de globules rouges) et de l'urémie (3,25 g/l) font adresser l'enfant au Docteur Gabilan, le 22 mai 1965, alors que la maladie dure depuis six jours.

Lors de l'examen pratiqué par le Docteur Gabilan, l'enfant apparait très infiltrée, avec un oedème des membres inférieurs et supérieurs et une bouffissure des paupières. Quelques ecchymoses spontanées sont découvertes sur la jambe droite et dans la région inguinale gauche. La pâleur est extrême. La tension artérielle est à 10 - 5 au flush avec une tachycardie à 120. Il existe une hépatomégalie et les reins, qui semblent augmentés de volume, sont facilement palpables. Par contre, il n'existe plus de troubles digestifs, l'enfant est consciente et apyrétique.

Les éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique sont confirmés et précisés. La diurèse a repris mais demeure limitée (l'enfant urine 200 cc par 24 heures) et de nombreuses hématies sont trouvées dans le culot urinaire. L'anémie s'est accentuée (le chiffre des globules rouges est descendu à 1.900.000), le nombre des plaquettes est de 100.000 . Les modifications électrolytiques sont analogues à celles analysées lors de l'hospitalisation à Cherbourg et décrites ci-dessus.

En outre, on observe :

- une glycosurie, aux environs de 1,28 g/l,
- une hyperlipémie à 15,75 g/l, avec hypercholestérolémie à 2,80 g/l. Le même jour le taux des protides, qui est à son minimum, est de 65 g/l, tandis que l'électrophorèse des protéines plasmatiques est normale.
- une perturbation de l'électroencéphalogramme à l'état de veille (absence de rythme de base, ondes lentes, amples, généralisées de 1 à 2 c/s) alors que le tracé est normal pendant le sommeil.

Un traitement comportant des perfusions de sérum glucosé hypertonique à 10 %, aux doses respectives de 150, 300, 200 et 150cc pendant les 4 premiers jours et une transfusion de 50 cc au 4ème jour, est alors institué, sous l'effet duquel une amélioration de l'état de l'enfant apparaît à compter du 25 mai 1965, soit 11 jours après le début de la maladie. L'enfant perd un kilo, la diurèse augmente à 320 cc, le taux de l'urée sanguine commence à descendre (2,40 g/l), tandis que les anomalies électrolytiques s'atténuent : le chlore et le sodium plasmatiques reviennent à des valeurs normales, le potassium plasmatique descend jusqu'à 3,3 mEq/l.

L'évolution ultérieure de l'état de la malade se caractérise par la persistance de l'hémolyse : le chiffre des globules rouges marque, quelques jours après cette amélioration, une nouvelle chute (1,9 million) qui nécessite deux transfusions de 100 cc chacune, puis deux rechutes, dont chacune donnant lieu à une nouvelle transfusion. L'hémolyse, qui aura ainsi marqué 4 poussées, aura duré 45 jours, tandis que l'anémie est réparée en 75 jours. La thrombopénie, quant à elle, dure 16 jours, tandis que la leucopénie la plus basse (6.400) est observée le sixième jour et le trentième jour, avec une éosinophilie de 4 à 10 %.

La durée des signes rénaux est beaucoup plus inégale : dix jours pour l'oligurie, 20 jours pour l'urémie, un mois pour l'hématurie et 3 mois pour l'albuminurie.

Diverses recherches étiologiques ont été effectuées, qui ont toutes donné des résultats négatifs (coproculture, tentative d'isolement de virus dans la gorge et dans les selles, réaction de fixation du complément pour l'adénovirus , réaction de séroneutralisation pour le virus respiratoire et syncitial).

Enfin une biopsie rénale a été pratiquée le 15 juillet 1965, soit deux mois après le début de la maladie. Elle a donné lieu au compte-rendu suivant, (Fig. 5) :

Quatre vingt glomérules sont présents sur les préparations examinées.
Vingt glomérules sont normaux ou légèrement hypercellulaires .

Soixante glomérules présentent des lésions caractéristiques de microangiopathie thrombotique sans toutefois qu'il ait été noté de thrombose intracapillaire. Les lésions au niveau de ces glomérules sont caractérisées par un épaississement de la paroi des capillaires glomérulaires dû à un dépôt clair inter-membrano-endothélial, refoulant les cellules endothéliales, obstruant parfois les lumières capillaires et ne s'accompagnant pas d'hypercellularité endocapillaire. Dix de ces glomérules ont un floculus rétracté et une capsule de Bowmann épaissie. Enfin, cinq glomérules sont fibreux.

Les lésions tubulaires sont importantes ; certains tubes contiennent du pigment ferrique.

Il existe d'autre part une fibrose interstitielle diffuse parfois infiltrée de cellules rondes.

La plupart des artérioles ont une paroi épaissie et un aspect en "bulbe d'oignon".

Conclusion :

Microangiopathie thrombotique.

*

Depuis l'épisode aigu, l'enfant, Nathalie LEV... a eu plusieurs angines et rhinopharyngites - avec, à l'occasion d'une angine, une albuminurie à 0,75 g/l, pendant une semaine - plusieurs poussées de prurigo et une rubéole.

Elle a été revue, en consultation, le 13 juin 1966, par le Docteur Gabilan, un an après le syndrome hémolytique et urémique. Elle a alors 21 mois, son développement staturo-pondéral est normal. Le foie et la rate sont normaux ; la tension artérielle est à 9,5 de maxima ; la gorge est un peu rouge et il est indiqué que l'enfant boirait beaucoup.

Les examens alors pratiqués donnent les résultats suivants :

- l'hémogramme dénombre 3.890.000 globules rouges, - 11.800 globules blancs dont : polynucléaires neutrophiles : 49 % ; polynucléaires éosinophiles : 3 %; lymphocytes : 32 % ; grands lymphocytes : 11 % et monocytes : 5 % - et 150.000 plaquettes.
- l'ionogramme sanguin : Na = 141 mEq/l - Cl : 104 mEq/l - réserve alcaline : 18,5 mEq/l - urée : 0,40 g/l - calcium : 104 mg/l - phosphore : 49 mg/l - protides : 79 g/l (avec électrophorèse normale) ; lipides : 10 g/l .

- culot urinaire normal.
- compte d'Addis : 2.500 hématies/minute et 1.400 leucocytes/minutes.
- calciurie : 1 mg/kg/24 h.
- pouvoir de concentration maxima à 1022.
- clearance à la créatinine : 80 ml/mn/ 1,73 m2.

On ne possède pas de nouvelles de l'enfant depuis ce dernier bilan.

Conclusion :

Nourrisson de 9 mois, hospitalisée pour un syndrome hémolytique et urémique, confirmé par la présence, sur la biopsie rénale, effectuée 2 mois plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique rénale. Caractérisé par une anurie au début, le syndrome, sous l'effet d'un régime restrictif et de transfusions, évolue favorablement. Un bilan, effectué un an plus tard, ne montre que 2 anomalies : une hyperlipémie à 10 g/l et une baisse du pouvoir de concentration du rein à 1022.

OBSERVATION N° 7.-

Dominique DUM... * , né le 14 mars 1965.

Cet enfant de 5 mois ½ est hospitalisé le 31 août 1965 dans le service du Professeur Agrégé Mallet, pour une pâleur avec anémie, une néphropathie et des signes hémorragiques avec thrombopénie. Ses antécédents personnels et familiaux sont normaux.

La maladie a commencé le 25 août par une pâleur progressive. Le 27 août, apparaissent une fièvre à 38 ° et une anorexie, tandis que la pâleur s'accentue. Des examens pratiqués le 30 août mettent en évidence une anémie (2.850.000 globules rouges) , une thrombopénie (13.000 plaquettes) et des signes rénaux (urémie, albuminurie, hématurie). Le lendemain, la survenue de signes hémorragiques entraine l'hospitalisation de l'enfant.

Lors de celle-ci, sont constatées une pâleur intense, des pétéchies aux membres supérieurs et inférieurs, une tension artérielle à 13 au flush, un souffle systolique anémique ; le foie et la rate sont normaux.

Les examens complémentaires confirment le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique. Le syndrome hématologique associe :-une anémie hémolytique avec chute du nombre des globules rouges à 2.130.000, accompagnée d'hémoglobinurie, de bilirubinémie (7mg/l), de réticulocytose (12 %), d'anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie, avec présence d'hématies triangulaires - une hémoglobinémie à 3,85 g/100 cm3 - des modifications de la formule leucocytaire (15.200 globules blancs dont 36 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de polynucléaires éosinophiles, 1 % de polynucléaires basophiles, 32 % de lymphocytes 3 % de grands lymphocytes, 25 % de monocytes, 1 % de métamyélocytes)- une thrombopénie à 52.000.

---

* Cette observation, qui a déjà fait l'objet d'une publication (53), est due à l'obligeance du Professeur Agrégé R. Mallet, que nous tenons à remercier ici.

Le syndrome rénal est constitué outre la diurèse à 300 cc, par l'albuminurie (4,70 g/l) , l'hématurie (700.000 hématies/minute) et l'urémie (2,20 g/l).

L'ionogramme sanguin donne les résultats suivants :
Cl : 111 mEq/l - réserve alcaline : 14,5 mEq/l - Na : 150 mEq/l - K : 4,8 mEq/l - protides totaux : 60 g/l.

Les jours suivants sont mises en évidence une hypokaliémie à 3,6 mEq/l et une baisse du taux des protides sanguins à 55 g/l. L'électrophorèse des protéines plasmatiques donne les résultats suivants :

$\alpha 1$: 5,9 % - $\alpha 2$: 13,9 % - β : 14 % - γ : 12 % -
albumine : 54,2 % - les lipides et le cholestérol ne seront dosés qu'un mois plus tard et seront alors respectivement de 5 et 1,70 g/l.

Le traitement entrepris lors de l'hospitalisation associe deux transfusions (300 et 150 ml) et la prescription de prednisone, à la dose de 2 mg/kg, et de tetracycline. Il amène, vers le huitième jour du syndrome hémolytique et urémique, une amélioration de l'état de l'enfant : le teint de celui-ci est plus coloré, le nombre des globules rouges et des plaquettes remonte (respectivement à 3,4 millions et 110.000), la diurèse s'améliore (400 cc) et l'urémie s'atténue (0,59 g/l) Toutefois l'albuminurie et l'hématurie persistent et on note une hépatomégalie.

L'évolution ultérieure est la suivante : Le chiffre des globules rouges va connaître deux nouvelles chutes et nécessiter une troisième transfusion ; au total, l'hémolyse marque trois poussées et dure environ 25 jours, tandis que la durée de réparation de l'anémie est de 45 jours. La thrombopénie dure 10 jours, tandis que la leucopénie est plus durable : 4.600 au neuvième jour, 3.400 au trente-cinquième jour, avec une monocytose,et,une fois,une éosinophilie à 4 %.

Quant aux signes rénaux, leur durée est de 2 à 3 semaines : 20 jours pour l'urémie, 21 pour l'albuminurie, 14 pour l'hématurie.

Enfin, la tension artérielle retombe rapidement à 9 - 10 de maxima. Il n'y a aucun signe neurologique. Une otite congestive apparait au quatorzième jour.

L'ensemble assez complet des recherches étiologiques effectuées pour ce malade a donné des résultats négatifs : aucune prise médicamenteuse ni influence toxique n'ont été relevées. L'étude immuno-hématologique et la coproculture ont été négatives, de même que les recherches virales, qu'il s'agisse d'essai d'isolement dans la gorge, le sang, les selles et par prélèvement rénal, ou d'étude sérologique (fixation du complément pour les virus influenza, adéno, coxsackie et sendaï, inhibition de l'hémagglutination des virus).

Une biopsie rénale est pratiquée le 20 septembre 1965, au vingt cinquième jour de la maladie, et fait l'objet du compte-rendu suivant :

Une trentaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées. Les aspects sont variables d'un glomérule à l'autre.

La moitié d'entre eux ne présentent aucune altération notable ou une discrète hypercellularité.

Dans l'autre moitié, les glomérules présentent des lésions caractéristiques de microangiopathie thrombotique. Celles-ci consistent en un gonflement de l'endothélium des parois des capillaires glomérulaires, sans hypercellularité. Il n'a pas été noté de thrombose intra-capillaire. Cinq de ces glomérules sont partiellement ou totalement hyalinisés avec, dans deux glomérules, la présence de croissants épithélioux.

Des artérioles, en assez grand nombre, présentent un gonflement de l'endothélium obstruant plus ou moins leur lumière. Il n'a pas été observé de thrombose intra-artériolaire.

Quelques travées de fibrose interstitielle au sein de laquelle il existe quelques tubes atrophiques. Ailleurs tubes et interstitium sont normaux. Dans certains tubes, on observe un pigment brunâtre qui a pu être identifié comme étant du fer dans le cytoplasme des cellules tubulaires.

Les artères de type musculaire sont normales.

Conclusion :

Aspect compatible avec le diagnostic de microangiopathie thrombotique.

*

Depuis, l'enfant a été revu par le Docteur Labrune, le 4 février 1966, à l'âge de 11 mois : son développement staturo-pondéral est satisfaisant, l'examen neurologique, l'auscultation pulmonaire et cardiaque sont normaux. Le foie et la rate sont de volume normal. L'urée est à 0,27 g/l ; il n'y a ni albuminurie, ni anémie. L'enfant présente depuis 2 mois un impetigo.

Le recul dont on dispose pour ce cas est à l'heure actuelle de un an 6 mois.

Conclusion :

Nourrisson de 5 mois ½, atteint d'un syndrome hémolytique et urémique confirmé par la présence sur la biopsie rénale, effectuée 25 jours plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique. Sous l'effet d'un traitement associant transfusions et cortancyl, ce syndrome, qui n'a jamais été très alarmant, a une évolution rapidement favorable.

Depuis lors, l'enfant, qui a été revu une fois six mois plus tard, va bien, mais le recul dont on dispose dans ce cas est encore peu important.

OBSERVATION N° 8.-

Ludovic BLA... * , né le 1er mai 1965.

Cet enfant, âgé de cinq mois, est hospitalisé dans le service du Professeur Lamy, le 24 septembre 1965. Il est adressé par le Docteur Gueraud, de l'Hôpital de Perpignan, pour les symptômes suivants : oedèmes, oligurie avec urémie, protéinurie et hématurie, anémie (3 millions de globules rouges). Les antécédents personnels et familiaux de l'enfant sont normaux.

L'histoire de la maladie est la suivante : le 8 septembre 1965 , l'enfant présente un bref épisode diarrhéique, rapidement corrigé puisque le 13 septembre, est pratiquée, cinq semaines après la première, une deuxième injection de vaccin D.T. Coq.-Polio.

Deux jours après cette injection, la survenue d'une diarrhée avec fièvre fait adresser l'enfant, le 18 septembre 1965, à l'hôpital de Perpignan, où est effectuée une perfusion de sérum glucosé et de sérum physiologique. Sous cette perfusion, se produisent la nuit suivante des convulsions avec apnée, qui cessent lorsque la perfusion est interrompue ; fond d'oeil et liquide céphalo-rachidien sont normaux.

Du 21 au 24 septembre apparaissent différents signes hématologiques et rénaux accompagnés d'oedèmes (l'enfant prend 1 kg en 3 jours) : oligurie (15 cc le 22 septembre), albuminurie, hématurie, élévation du taux de l'urée sanguine, anémie intense, avec un taux de plaquettes normal. L'enfant est alors adressé, le 24 septembre 1965, après une transfusion de 100 cc, au docteur M.L. Jammet.

Lors de l'hospitalisation à Paris, l'examen clinique permet de noter la pâleur de l'enfant, la présence d'oedèmes des membres inférieurs et des paupières, avec quelques ecchymoses, un météorisme abdominal, une

---

* Cette observation nous a été confiée par le professeur M. Lamy et le docteur Marie Louise Jammet. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de nos remerciements.

hypertension artérielle (12 de maxima), l'anurie (6 cc sanglants entre 8h. le matin et 18 h. le soir), la persistance de la diarrhée.

Les examens complémentaires permettent de retrouver les éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique. Le syndrome hématologique associe - l'anémie hémolytique (2,2 millions de globules rouges) , avec réticulocytose (5%), anisocytose et poïkilocytose, et avec bilirubinémie (3 mg/l) - des modifications de la formule leucocytaire (25.600 globules blancs, avec polynucléaires neutrophiles : 58 %, polynucléaires éosinophiles : 1 %, lymphocytes : 3 % , grands lymphocytes : 17 % , monocytes : 15 % , myélocytes : 1 % et métamyélocytes : 5 %) - et la thrombopénie (55.000 plaquettes).

Le syndrome rénal comporte, outre l'anurie, puis l'oligurie, une protéinurie à 4,25 g/l, soit 0,20 g/24 h, une hématurie (621.000 hématies/ minute), une urémie (1,80 g/l). Sous l'effet d'un régime apportant 15 ml/kg et 40 cal/kg et d'une transfusion de 100 cc, l'anurie cesse le lendemain.

En même temps sont mises en évidence :

- l'hypoprotidémie (jusqu'à 42 g/l), déjà observée lors de l'hospitalisation à Perpignan, avec des taux de lipides de 12 g/l et de cholestérol de 1,85 g/l et une baisse non chiffrée des gamma globulines.
- l'hypochlorémie (85 mEq/l).
- l'hyponatrémie (126 mEq/l), avec le lendemain élimination de 0,7 mEq/24 h. de sodium urinaire.
- la chute du potassium sanguin de 5,4 à 3,2 mEq/l.

Le 30 septembre 1965, au dixième jour de la maladie, on note une amélioration de l'état de l'enfant qui affecte de façon inégale les différents symptômes : l'enfant perd 1 kg., la diurèse se rétablit, le taux d'urée sanguine (0,26 g/l) et le nombre des plaquettes (324.000) redeviennent normaux ; par contre l'oligurie (100 cc par jour) succède à l'anurie ; le nombre des globules rouges retombe après la transfusion et reste voisin de 2,5 millions ; l'albuminurie persiste (1,75 g/l, soit 0,22 g/24 h.) ; la rate et le foie sont augmentés de volume.

L'évolution ultérieure de la maladie est également d'une rapidité variable, selon les symptômes. En ce qui concerne le syndrome rénal, l'oligurie, après 4 jours d'anurie, dure 10 jours, de même que l'urémie et l'hématurie, tandis que la durée de l'albuminurie est de 24 jours. Le syndrome hématologique persiste plus longtemps : l'hémolyse se poursuit, nécessitant une troisième transfusion (120 cc). Elle marque au total 4 poussées et dure 30 jours, tandis que la durée de réparation de l'anémie est de 90 jours. Si la thrombopénie ne dure que 3 jours, la leucopénie est respectivement au 6ème, 9ème, 24ème et 30ème jour, de 6.200 , 5.600, 5.000, et 4.000 globules blancs, avec une éosinophilie de 4 à 7 %. Enfin la tension artérielle est restée entre 10 et 12 de maxima pendant 13 jours, tandis que les signes neurologiques ne se sont pas reproduits.

En ce qui concerne l'étiologie, on rappelle que le début du syndrome hémolytique et urémique succède à une vaccination ; mais les autres recherches entreprises sur ce point ont été négatives (coproculture, tentative d'isolement d'un virus à partir des selles, réaction de fixation du complément pour les virus influenza et sendaï, étude de l'inhibition de l'hémagglutination pour les arbovirus). Si un polio-virus type I a été isolé dans la gorge, la réaction de séroneutralisation a fait apparaitre un taux d'anticorps faible, et identique dans les deux prélèvements.

Enfin une biopsie rénale a été pratiquée le 9 octobre 1965, soit 20 jours après le début de la maladie, et a donné lieu au compte-rendu suivant :

Une cinquantaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées.

La moitié d'entre eux sont normaux.

La moitié d'entre eux présentant des lésions spécifiques de microangiopathie thrombotique caractérisée par un gonflement de la zone sous-endothéliale de la paroi des capillaires glomérulaires, ne s'accompagnant d'aucune hypercellularité. L'étendue de l'ischémie des capillaires est variable d'un glomérule à l'autre. Tantôt seules quelques anses capillaires sont affectées, tantôt tout le floculus. Dans cinq glomérules le floculus rétracté donne aux glomérules un aspect pseudo-kystique. Un glomérule est fibreux.

Bon nombre de tubes ont un épithélium aplati. Dans d'autres tubes, il existe quelques vacuoles intracytoplasmiques. Mais les tubes sont dans l'ensemble peu lésés.

Il existe un oedème interstitiel modéré, parfois infiltré de quelques cellules inflammatoires.

quelques artérioles présentant un épaississement de la zone sous-endothéliale rétrécissant la lumière du vaisseau, mais sans thrombose décelable.

Conclusion :

Aspect compatible avec le diagnostic de microangiopathie thrombotique.

*

Un mois ½ après la phase aiguë du syndrome hémolytique et urémique, à la fin de novembre et au début de décembre 1965, l'enfant a fait plusieurs crises comportant une perte de conscience avec cyanose des lèvres et des extrémités, suivie d'un état de somnolence durant 1/2 heure. Malgré l'absence de mouvements cloniques ou de phase tonique, la somnolence post-critique pouvait faire interpréter ces accidents comme des équivalents comitiaux. Toutefois les examens pratiqués en ville, puis lors de l'hospitalisation qui a suivi ces crises, ont donné des résultats normaux : calcémie à 104 mg/l ; électromyogramme, électroencéphalogramme et fond d'oeil normaux.

Lors de cette hospitalisation a été d'autre part mise en évidence une infection urinaire à proteus avec 104.000 leucocytes/minute, et 10.320 hématies/minute, qu'un traitement par la furadoïne a permis de normaliser. Le taux d'urée sanguine était de 0,60 g/l. Les deux hémogrammes effectués au moment de l'infection urinaire ont donné les résultats suivants :

- 4.250.000 globules rouges et 8.800 globules blancs, dont polynucléaires neutrophiles : 39 % , polynucléaires éosinophiles : 1 % , polynucléaires basophiles : 1 % , lymphocytes : 15 % , grands lymphocytes : 40 % , monocytes : 4 % .
- 3.660.000 globules rouges et 4.600 globules blancs, dont polynucléaires neutrophiles : 56 % , lymphocytes : 18 % , grands lymphocytes : 19 % , monocytes : 6 % , plasmocytes : 1 % .

Le taux des plaquettes était de 290.000.

L'enfant est sorti de l'hôpital le 23 décembre 1965 avec une prescription de gardénal et les "crises" qui avaient motivé l'hospitalisation ne se sont pas reproduites.

Le dernier bilan a été effectué le 13 janvier 1967, soit 15 mois après le début du syndrome hémolytique et urémique. Il montre :

- un bon état général, avec tension artérielle à 8 - 6, 10 - 6.
- un hémogramme à 4.750.000 globules rouges et 7.600 globules blancs, dont 32 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % de polynucléaires éosinophiles, et 64 % de lymphocytes.
- un nombre de plaquettes de 260.000.
- un taux d'urée sanguine de 0,20 g/l,
- un compte d'Addis à 9.200 hématies/minute et 750 leucocytes/minute.
- une protéinurie de 0,05 g/24 h.
- une clearance à la créatinine non corrigée de 71 ml/minute.

Conclusion :

Nourrisson, atteint à l'âge de cinq mois d'un syndrome hémolytique et urémique, confirmé par la présence, sur la biopsie rénale, faite vingt jours plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique. Ce cas présente deux particularités : la survenue du syndrome après une vaccination et l'existence d'une courte phase d'anurie.

Sous l'effet d'un régime restrictif, puis de transfusions, l'évolution immédiate est favorable. Depuis lors, à l'exception de pertes de conscience, survenues peu de temps après l'hospitalisation, mais sans signe électrique et qui ont cédé sous traitement continu par gardénal, l'état général est satisfaisant. Les bilans biologiques effectués 15 mois après la phase aiguë de la maladie sont normaux.

OBSERVATION N° 9 .-

Martine SIR... *, née le 25 novembre 1958.

Cette enfant, alors âgée de 6 ans ½, est hospitalisée dans le service du Professeur Agrégé B. Levêque, pour une poussée d'un syndrome néphrotique cortico-dépendant évoluant depuis l'âge de 17 mois ; cette dernière poussée est traitée par chloramphénicol et au 7ème jour de ce traitement, à la suite d'une angine avec de la fièvre, l'enfant fait brutalement un syndrome hémolytique et urémique.

1 - L'histoire de la maladie doit être rapportée dans le détail.

L'enfant, dont les antécédents familiaux sont normaux (sa jumelle hétérozygote et ses trois frères et soeurs sont bien portants), est hospitalisée pour la première fois, à l'âge de 20 mois, dans le service du Professeur Agrégé Lévêque, pour un syndrome néphrotique pur, clinique et biologique, apparu brutalement.

L'évolution de ce syndrome néphrotique se caractérise, pendant les trois ans qui suivent, par des poussées successives, ayant entrainé de nombreuses hospitalisations mais restant sensibles au cortancyl et entrecoupées de longues rémissions.

La persistance du syndrome néphrotique, le nombre élevé de poussées, la découverte à un examen d'un pouvoir de concentration maxima du rein un peu abaissé, d'un taux d'hématies/minute un peu élevé, incitent à pratiquer, en novembre 1963, soit 3 ans après le début de la maladie et alors que l'enfant est âgée de 5 ans, une biopsie rénale dont le compte-rendu est le suivant:

---

* Cette observation, due à l'obligeance du Professeur Agrégé B. Lévêque, que nous tenons à remercier vivement ici, est rapportée par ailleurs (55)

L'examen en microscopie optique montre, sur une vingtaine de glomérules, le même type de modifications caractérisées par une hyper-cellularité endocapillaire discrète accompagnée d'une hypertrophie modérée du tissu inter-capillaire. Les cellules épithéliales sont souvent hypertrophiées, les parois des capillaires sont discrètement épaissies. Il n'y a aucune lésion, ni tubulaire, ni interstitielle, ni vasculaire. (Fig.7)

Conclusion :

syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, avec cependant une hypertrophie du tissu intercapillaire et une hypercellularité endocapillaire.

En microscopie électronique : l'examen de la biopsie montre qu'il existe des lésions glomérulaires comportant :

1 - une fusion généralisée des pédicelles,
2 - pas d'anomalies notables de la membrane basale elle-même,
3 - une prolifération endocapillaire indiscutable, associant une multiplication très remarquable du nombre des noyaux endothéliaux intercapillaires à une hypertrophie du cytoplasme endothélial.

Dans ce cytoplasme, on observe un assez abondant matériel " basal-like ". Dans l'ensemble, cette prolifération aboutit à une réduction très notable des lumières capillaires, dans toutes les zones observées.

Au niveau des cellules épithéliales, on n'observe aucun phénomène prolifératif, mais le cytoplasme comporte souvent des vacuoles apparemment vides, et plusieurs cellules épithéliales présentent un aspect dit de "microvillosité" .

*

Quatre mois plus tard, l'évolution de la maladie est marquée par une poussée hypertensive sous cortancyl, puis le syndrome néphrotique devient corti-codépendant avec poussée dès l'arrêt du cortancyl.

C'est pour une rechute, survenue 10 jours après l'arrêt du cortancyl, que l'enfant est hospitalisée pour la 6ème fois le 25 septembre 1965. Cette poussée se caractérise par une prise de poids et un oedème généralisé, une oligurie avec albuminurie (9,6 g/24 h), un abaissement du sodium urinaire à 9,6 mEq/24 h. et des protides totaux à 41 g/l, des taux de lipides à 12,80 g/l et de cholestérol à 4,75 g/l, l'absence de tout élément atypique : tension artérielle à 9,5 - 7 , nombre d'hématies/minute à 616, urée à 0,15 g/l.

Il est alors décidé de remplacer le cortancyl par du chloraminophène. Ce traitement, associé à de l'oracilline, de la vitamine D et du calcium, est institué le 16 octobre 1965 à la dose de 0,2 mg/kg soit 4 mg.

Les jours suivants l'hémogramme fait apparaître certaines particularités : le 18 octobre, au 2ème jour du traitement, une éosinophilie à 22 % pour 6.800 globules blancs. Le 21 octobre, au 5ème jour, une éosinophilie à 10 % pour 6.400 globules blancs.

Le 23 octobre, au 7ème jour du traitement, le syndrome néphrotique persiste, tandis que survient une angine avec poussée fébrile à 38° - 39°. Le traitement est alors complété par l'adjonction de pénicilline intra-musculaire (2 millions U) , colimycine (2 millions U) , mycostatine (4 comprimés) , aldactone (2 comprimés à 200 mg) et osidrex (½ comprimé, soit 12,5 mg).

Le 24 octobre, soit au 8ème jour du traitement par chloramphénicol, on observe une pâleur extrême avec poussée thermique à 40 °, une oligurie à 250 cc avec des urines de sang presque pur, la persistance des oedèmes avec une tension artérielle à 13,5 - 9 . Enfin le lendemain, soit au 9ème jour du traitement, apparaissent des hémorragies aux points de piqure et un purpura, tandis que persistent la pâleur, la fièvre et l'hypertension à 13 - 5 .

2 - C'est alors que les examens biologiques mettent en évidence :

- une anémie avec un nombre de globules rouges à 3,4 millions, une moëlle riche et une réticulocytose à 12 %, sans ictère, avec une bilirubinémie inférieure à 5,6 mg/l et un sérum d'aspect fortement hémoglobinique.
- une modification de la formule leucocytaire, avec 5.600 globules blancs, dont 52 % de polynucléaires neutrophiles , 3 % de polynucléaires éosinophiles , 23 % de lymphocytes , 11 % de grands lymphocytes et 11 % de monocytes.
- une thrombopénie avec un taux de plaquettes à 146.000.
- une urémie à 2,20 g/l, une oligurie à 60 cc avec albuminurie à 54 g/l s'ajoutant à l'hématurie déjà notée ci-dessus.

Le troisième jour, après cet accident brutal, si on constate une franche reprise de la diurèse à 1250 cc/24 h., la chute du nombre des globules rouges s'accentue à 1.840.000 et les déformations caractéristiques sont notées, le purpura s'étend et le chiffre des plaquettes tombe à 28.000

Chloramphénicol et Aldactone sont interrompus et en même temps que la corticothérapie est reprise à la dose de 40 mg de prednisone par 24 heures, des transfusions de sang frais et de plaquettes sont faites d'urgence (275 cc de sang et 300 cc de plaquettes en 4 jours).

Sous l'effet de ce traitement une amélioration se dessine au 9ème jour à compter du début de l'épisode aigu : L'enfant se sent mieux, sa pâleur s'atténue. La diurèse, après être redescendue à 400 cc, remonte à 1.000 cc. L'urémie descend de 3 à 1,70 g/l, le chiffre des plaquettes remonte à 280.000. Toutefois l'hémolyse persiste (le chiffre des globules rouges, après être remonté à 3,5 millions sous l'effet des transfusions, retombe à 2,5 millions) de même que l'albuminurie (2,70 g/l) et l'hématurie (18.000 hématies/minute).

En outre, pendant la même période, apparaissent des symptômes cliniques, non observés initialement (une hépatomégalie très sensible est notée les 5ème et 6ème jour après le début de l'épisode aigu) et des modifications biologiques : une hyponatrémie à 128 mEq/l, les 5ème et 15ème jours, avec élimination, les mêmes jours, de 12 et de 81 mEq/24 h., une hypoprotidémie à 42 et 48 g/l aux mêmes dates, avec, lors du second examen, des modifications dans l'électrophorèse des protides sanguins :
Albumine :44,9 % - α 1 = 5,6 % - α 2 = 14,6 %, β = 4 %, γ = 12,5 %
et une augmentation des taux de cholestérol à 6 g/l et des lipides à 27,75 g/l.

3 - L'évolution ultérieure est marquée par les éléments suivants :

a) Le 1er décembre 1965, au bout d'un peu plus d'un mois, on note la survenue d'une éruption maculeuse sur tout le corps avec quelques adénopathies, une température à 38°2, et des cellules à cytoplasme basophile dans le sang. La réaction de Paul et Bunnel faite à cette occasion est négative.

b) Si on n'a jamais noté de signes neurologiques cliniques, les deux électroencéphalogrammes qui ont été faits l'un un mois, l'autre un mois ½ après le début de l'épisode aigu, montraient des anomalies :

- le premier : un tracé très lent avec de très nombreuses ondes téta polymorphes et diffuses.
- le deuxième : des ondes téta moins nombreuses, mais la présence, à la stimulation lumineuse intermittente, d'une bouffée brève de pointe onde .

c) L'évolution du syndrome hématologique est marquée par la prolongation de l'hémolyse qui exige que soient pratiquées 2 nouvelles transfusions, l'une de 100 cc le 13ème jour, l'autre de 300 cc le 43ème jour. En tout l'hémolyse marquera trois poussées pour une durée totale de 50 jours, la durée de réparation de l'anémie dépassant 60 jours.

Une nouvelle poussée de thrombopénie sera notée (144.000 plaquettes) pendant 4 jours à compter du 20ème jour. La leucopénie est à 5.600, 4.400, 5.400 pendant les premiers jours, puis au bout de 2 mois à 3.600 et 5.600, l'éosinophilie atteignant une fois 5 %.

d) L'évolution du syndrome rénal se caractérise par l'apparition au 30ème jour d'une hypokaliémie à 3,2 mEq/l et par la durée inégale des divers symptômes : l'urémie dure 40 jours, l'hématurie 50, l'albuminurie diminue mais persiste : au 90ème jour elle est à 0,40 g/l, soit 0,32 g/24 h. Les autres éléments du syndrome néphrotique se réparent parallèlement : au 40ème jour,le chiffre des protides totaux est à 66 g/l, le taux des lipides à 6 g/l et celui du cholestérol à 1,35 g/l.

Ainsi les signes rénaux régressent-ils quasi-complètement. Au bout de 2 mois ½ la corticothérapie peut être interrompue sans rechute du syndrone néphrotique ; seule subsiste une albuminurie minime, entre 0,10 et 0,14 g/24 h. Les fonctions rénales sont alors les suivantes : clearance à la créatinine = 93 ml/minute ; pouvoir de concentration maxima du rein = 1028.

e) Par contre, une hypertension artérielle apparaît au 30ème jour après le début de l'épisode aigu, se manifestant d'abord sous cortancyl, à chaque surcharge (culot globulaire, perfusion) aux chiffres de 17 - 11 à 15 - 10, puis spontanément fixe à 16 - 10.

Le 22 novembre 1965, un traitement associant nepressol et réserpine est alors prescrit. Les doses de ce traitement doivent être considérablement augmentées à 5 comprimés de 25 mg. de nepressolet 3 comprimés de 0,25 mg de réserpine pour obtenir un bon contrôle de l'hypertension artérielle.

Celle-ci va persister longtemps après l'épisode aigu, n'étant bien contrôlée que par le traitement hypotenseur. Celui-ci peut cependant être progressivement diminué, puis arrêté au bout de 7 mois, sans que l'hypertension se reproduise.

[illegible] épisode aigu, l'enfant a été revue régulièrement et un bilan fait au bout d'un an donne les résultats suivants :

- développement staturo-pondéral normal,
- tension artérielle toujours un peu élevée : 13,5 - 9,5,
- hémogramme : 4.270.000 globules rouges - 8.800 globules blancs, dont 64 % de polynucléaires neutrophiles, 6 % de polynucléaires éosinophiles, 26 % de lymphocytes et 4 % de monocytes - 276.000 plaquettes,
- urée sanguine : 0,20 g/l,
- albuminurie : 0,15 g/24 h.,
- compte d'Addis : 1281 hématies/minute,
- clearance à la créatinine : 107 ml/mn/1,73 m2,
- épreuve de Volhard : 1004 - 1030.

Il faut noter enfin que les hémogrammes faits à l'enfant respectivement cinq et sept mois après l'épisode aigu, ainsi que celui effectué un an plus tard et analysé ci-dessus, font apparaître, sans cause évidente, une éosinophilie à 7 %, 9 % et 6 % .

4 - Si l'évolution de cet accident hémolytique et urémique aigu survenant chez une enfant déjà porteuse d'une autre néphropathie a pu ainsi être bien suivie, de nombreuses investigations ont parallèlement été faites pour tenter d'en préciser l'étiologie :

- l'étude immuno-hématologique a été négative ; en particulier elle n'a pas révélé d'anticorps allergique antihématies et anti-plaquettes en présence de chloramphénicol et d'hydrochlorothiazide.
- il n'a pas été mis en évidence de streptocoque hémolytique dans la gorge, et le taux d'antistreptolysines était, au début de l'épisode aigu, à 20 unités.
- l'absence de cellules de Hargraves dans le sang a été vérifiée à 3 reprises.
- l'électrophorèse de l'hémoglobine était normale, ainsi que le taux de glucose-6-phosphate-déhydrogénase, et de la pyruvate kinase dans les hématies.
- l'essai d'isolement d'un virus à partir de prélèvements de gorge et de selles cultivés sur cellules de rein de singe et de cellules K.B. a été négatif ; la recherche d'anticorps anti-viraux a été négative pour les virus suivants :

adénovirus, grippe (A.B., Sendaï), Réovirus type III, coxsackie- et légèrement positive pour le virus respiratoire et syncitial.

Le caractère négatif des recherches étiologiques et l'aspect évocateur du syndrome clinique incitent à pratiquer une 2ème biopsie, qui est effectuée le 14 décembre 1965, soit 50 jours après le début de l'épisode aigu.

Le compte-rendu de l'examen de cette biopsie est le suivant :

a) - en microscopie optique (Fig 8) :

Une soixantaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées.

Les lésions sont variables d'un glomérule à l'autre et se répartissent de la façon suivante :

1 - 1/4 des glomérules sont sensiblement normaux,
2 - Dans 1/4 des glomérules, on observe des lésions de hyalinose intercapillaire avec hypercellularité prédominant parfois sur certains groupes d'anses capillaires, ainsi que des épaississements très parcellaires de certaines parois de capillaires.
3 - Dans l'autre moitié des glomérules, on observe une lésion très particulière des parois des capillaires caractérisée par un épaississement et un gonflement de celles-ci refoulant les cellules endothéliales vers la lumière capillaire. Ce dépôt anormal, non homogène, un peu floconneux, ne semble pas altérer la membrane basale elle-même qui, aux imprégnations argentiques, demeure normale.

La plupart des artérioles examinées ont des parois épaissies en "bulbe d'oignon" rétrécissant et parfois obstruant leur lumière, s'accompagnant de thrombose hyaline et rarement fibrinoïde.

Il existe une fibrose interstitielle diffuse parsemée de quelques rares cellules inflammatoires.

Au sein de cette fibrose on note quelques tubes atrophiques à épithelium aplati. Dans certains tubes, présence de pigment ferrique intracytoplasmique.

Conclusion :

Les lésions observées sont complexes. En effet, il existe sur environ la moitié des glomérules examinés des lésions particulières qui, associées aux lésions artériolaires, permettent d'affirmer le diagnostic de microangiopathie thrombotique; dans certains glomérules, il semble qu'on puisse évoquer des lésions secondaires à l'évolution prolongée du syndrome néphrotique.

b) - en microscopie électronique.

Cette biopsie présente des aspects lésionnels complexes, affectant de façon irrégulière tous les éléments du parenchyme rénal, certains présentant des lésions sévères, d'autres des lésions modérées.

Dans l'ensemble, on est frappé par les points suivants :

- Sur la quasi totalité des anses capillaires examinées, il existe un épaississement notable de la membrane basale, dont les couches habituelles (lamina rara interna, lamina densa, lamina rara externa) sont difficilement identifiables.

Il est d'ailleurs à noter que, même en regard des zones à épaississement considérable, les pédicelles sont pratiquement, ou normaux, ou à peine élargis (pl. XI,b).

- Dans certaines zones, il existe en outre, à la face profonde de la membrane basale, entre cette dernière en dehors et la cellule endothéliale en dedans, un dépôt irrégulier d'aspect nuageux. Il est à noter que ce dépôt est à dissocier de ce qui est précédemment décrit comme un épaississement de la membrane basale proprement dite.

Dans la lumière capillaire, on note plusieurs anomalies :

Les cellules endothéliales sont hypertrophiées quant à leur noyau et à leur cytoplasme. Ce dernier est en outre le siège d'une modification " en dentelle " (pl. X). Il n'y a pas de prolifération endothéliale.

Au sein de ce réseau cytoplasmique très fin, on observe de nombreux débris qui paraissent correspondre, tantôt à des restes d'hématies, tantôt à des vestiges de plaquettes. Cette activité phagocytaire est un des éléments les plus remarquables. En outre, on est frappé par la prolifération du matériel hyalin, dans lequel les noyaux endothéliaux, par ailleurs non prolifératifs, se trouvent enchassés. On observe encore dans la lumière vasculaire d'assez nombreuses plaquettes, qui sont tantôt libres, tantôt prisonnières du réseau cytoplasmique endothélial.

En certains points, des prolongements plaquettaires disloquent la couche cytoplasmique endothéliale, s'invaginant entre les fenestrations de la lame endothéliale pour s'insérer directement à la face profonde de la membrane basale. A ces points de contact, la membrane basale présente un aspect de densité nuageuse comparable à celui du dépôt précédemment décrit (pl. XI,b).

On n'observe pas d'anomalie morphologique des érythrocytes.

Enfin, dans l'ensemble, les capsules de Bowmann apparaissent très épaissies, souvent doublées d'une couche importante de collagène.

Il existe de nombreuses lésions tubulaires, comportant un épaississement important des basales tubulaires, avec de nombreuses images de décollement de l'épithélium, qui paraît en voie de nécrose. Aucune lésion artérielle n'a été trouvée (pas de vaisseaux examinés).

Conclusions :

Aspect très complexe . Certains éléments sont indiscutablement caractéristiques du tableau de microangiopathie thrombotique :

- intégrité relative de la cellule épithéliale ;
- dépôt nuageux inter-membrano-endothélial ;
- différenciation réticulée du cytoplasme endothélial, dont l'activité phagocytaire est très exaltée ;
- présence de nombreuses plaquettes dans la lumière vasculaire, parfois en rapport direct avec la membrane basale.

Trois composantes sont inhabituelles dans les microangiopathies thrombotiques. Etant donnée l'anamnèse, on est tenté de les rapporter au syndrome néphrotique préalable (lequel paraît défini sur la première biopsie, comme satellite d'une prolifération endo-capillaire).

Ces trois composantes sont :

1 - l'épaississement global de la membrane basale (compte non tenu du dépôt nuageux);
2 - La richesse du matériel hyalin dans les glomérules ;
3 - l'importance des lésions tubulaires, avec notamment l'épaississement considérable des vitrées.

*

Il a paru nécessaire de rapporter, ce qui n'a pas paru utile dans les autres cas, le compte-rendu détaillé des études en microscopie électronique faites pour cette observation sur les deux biopsies rénales, en raison de la certitude diagnostique que ce double examen, ajouté aux conclusions de l'étude en microscopie optique, apporte à une histoire clinique d'allure exceptionnelle.

En effet, la comparaison des données fournies par l'étude histopathologique du parenchyme rénal prélevé deux ans avant, et 50 jours après l'épisode aigu, en montrant d'une part des lésions considérées, en microscopie optique comme en microscopie électronique, comme spécifiques de la microangiopathie thrombotique, et d'autre part des lésions inhabituelles au cours de cette maladie, mais analogues à celles déjà observées au cours de l'évolution des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires initialement minimes, permet :

- de rattacher l'épisode aigu brutal présenté par cette enfant à un syndrome hémolytique et urémique avec lésions de microangiopathie thrombotique, et d'éliminer ainsi le diagnostic d'une insuffisance rénale secondaire à un processus hémolytique d'origine thérapeutique;
- d'affirmer la superposition de la microangiopathie thrombotique à un syndrome néphrotique à " lésions glomérulaires minimes " ;
- d'écarter l'hypothèse d'une microangiopathie thrombotique ayant évolué pendant plusieurs années sous le masque d'un syndrome néphrotique pur.

Conclusion :

Enfant suivie depuis l'âge de 17 mois pour un syndrome néphrotique pur, à lésions glomérulaires minimes, confirmé par biopsie rénale, corticosensible, puis corticodépendant.

A l'âge de 7 ans, au cours d'une poussée du syndrome néphrotique, traitée par chloramphénicol, aldactone, hydrochlorothiazide, pénicilline, colimycine, apparaît, au lendemain de la survenue d'une angine avec fièvre, une hémolyse intravasculaire brutale avec thrombopénie, insuffisance rénale aigue et hypertension artérielle.

L'étude, en microscopie optique et en microscopie électronique, du tissu rénal prélevé par biopsie 50 jours plus tard permet d'affirmer le diagnostic de microangiopathie thrombotique surajoutée à des anomalies pouvant être attribuées à l'évolution d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires initialement minimes.

L'évolution clinique du syndrome hémolytique et urémique est favorable. Un an plus tard, toute thérapeutique ayant été interrompue, ne persistent qu'une albuminurie minime et une hypertension artérielle extrêmement modérée.

OBSERVATION N° 10.-

Denis [illegible]...

Cet enfant âgé de 7 mois est hospitalisé dans le service du Professeur Agrégé D.Alagille, le 21 juin 1966, pour une anémie hémolytique.

Le début des symptômes remonte au 13 juin, jour où l'enfant, dont les antécédents personnels et familiaux sont normaux, a présenté des vomissements et une pâleur notte, suivis, le 15 juin, d'une fièvre à 38°, et le 18 d'un meleena. Un hémogramme effectué alors en ville a mis en évidence une anémie hémolytique accentuée, avec 1.700.000 globules rouges, une erythoblastose à 23 % et une réticulocytose à 16 %, une anisocytose avec poïkilocytose ; une formule blanche comportant 42.800 globules blancs, dont 26 % de polynucléaires neutrophiles, 1% de polynucléaires éosinophiles, 60 % de petits lymphocytes, 1 % de grands lymphocytes, 7 % de monocytes, 3 % de myélocytes et 2 % de metamyélocytes ; une moelle riche et erythroblastique ; un taux de bilirubine à 29 mg/l ; un coombs direct et indirect négatif.

Après avoir reçu trois transfusions, l'enfant est hospitalisé, Lors de l'admission, on note que l'enfant qui pèse 8,800 kg et mesure 71 cm, présente outre sa pâleur, un purpura ecchymotique discret et que les urines sont foncées. On observe en outre une hépatomégalie et un gros rein est palpé à droite ; il n'y a pas d'oedème ; l'examen neurologique est normal.

Les examens complémentaires vont montrer que l'anémie hémolytique, très bien définie dès avant l'hospitalisation et qui s'est déjà en partie réparée sous l'effet des transfusions (le chiffre des globules rouges est remonté à 2,8 millions), s'accompagne de déformation des hématies en oursin, en fer de lance,

---

* Nous remercions le Professeur Agrégé D. Alagille, qui a bien voulu nous confier cette observation.

en feuille morte et surtout qu'elle s'inscrit, alors qu'on la croyait isolée, dans un syndrome hémolytique et urémique. Il s'y associe en effet une thrombopénie à 140.000, puis 120.000, et un syndrome rénal qui comporte une réduction de la diurèse à 250, puis 150 cc, une albuminurie (7,80 g/l, soit 1,17 g/24 h.), une hématurie et une urémie modérée (0,66 g/l).

On met en outre en évidence :

- une glycosurie,
- une hyponatrémie à 122 mEq/l avec élimination urinaire le même jour de 8 mEq/24 h.,
- une hypokaliémie à 2,8 mEq/l avec élimination urinaire le même jour de 15 mEq/24 h.,
- le maintien du chlore plasmatique au dessus de 100 mEq/l,
- le maintien de la protidémie au dessus de 57 g/l, les taux de lipides et de cholestérol n'étant pas connus.

Le 26 juin, un traitement par l'héparine est entrepris, d'autant plus justifié qu'il existe une hypercoagulabilité (9'30"/14'). La dose prescrite est de 30 mg. le premier jour, puis 50 mg/j. et le traitement sera poursuivi pendant 12 jours.

Le lendemain, 27 juin, soit environ au 13ème jour du syndrome hémolytique et urémique, une amélioration apparaît, plus sensible dans les données biologiques que dans l'état clinique, qui n'avait jamais été très inquiétant : les urines, dont le volume augmente, s'éclaircissent, le taux de l'urée descend à 0,36 g/l, le nombre des plaquettes est à 250.000 ; toutefois l'albuminurie persiste (12 g/l, soit 3 g /24 h.) de même que l'anémie hémolytique : le chiffre des globules rouges, qui était remonté à 3,5 millions, retombe à 2,6 millions.

L'évolution ultérieure est caractérisée par une hypertension artérielle à 12 de maxima, qui dure du 13ème au 22ème jour, et pendant 3 jours de suite à partir du 22ème jour, par des phénomènes vasomoteurs consistant en des malaises subits avec pâleur et extrémités froides et cyanosées, une ascension thermique brusque à 39°, avec ventre ballonné et peau marbrée, et avec une chute de la température quelques heures après. Ces malaises n'ont pu être expliqués ni par une reprise du processus hémolytique, ni par un désordre électrolytique, ni par une infection.

La durée des différents symptômes est, comme à l'accoutumée, inégale: 10 jours pour l'urémie, 14 pour l'hématurie, 30 pour l'albuminurie. L'hémolyse marque 3 poussées, nécessitant une nouvelle transfusion au 15ème jour, et dure 25 jours, tandis que la durée de réparation de l'urémie dépasse 45 jours. La thrombopénie marque une 2ème poussée au 15ème jour du syndrome hémolytique et urémique et le chiffre des plaquettes reste à 120.000 pendant 6 jours. La leucopénie apparaît au 11ème jour (7.400 globules blancs) et s'accentue (6.000 globules blancs le 15ème jour et 5.800 le 28ème jour) avec une éosinophilie qui atteint parfois [illegible] 7 .

L'enfant Denis LIE... est hospitalisé dans le service du Professeur Royer, le 18 juillet 1966, pour une biopsie rénale, qui est effectuée 38 jours après le début de la maladie et qui donne lieu au compte-rendu suivant (Fig 2) :

Une cinquantaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées.

35 glomérules environ présentent des lésions caractéristiques de microangiopathie thrombotique : épaississement par un dépôt non hémogène, sous-endothélial, des parois des capillaires glomérulaires, dont les lumières sont le plus souvent obstruées, ne s'accompagnant pas de prolifération cellulaire. Dans quelques rares lumières, il existe un petit thrombus fibrinoïde accolé à la paroi du capillaire. Dans certains de ces glomérules, il existe des lésions parcellaires de certaines anses capillaires du même type que celles observées au niveau des glomérules "typiques" mais beaucoup plus limitées.

Les 15 glomérules restants sont normaux ou présentent une discrète hypercellularité mésangiale.

La moitié des artérioles environ présentent des aspects en "bulbe d'oignon". L'autre moitié est normale. Il n'a pas été vu de thrombose intra-artériolaire.

Il existe un oedème interstitiel diffus et d'assez nombreux tubes dont l'épithelium est aplati. Certains contiennent du pigment ferrique dans leur épithelium, d'autres des cylindres calcaires.

Conclusion :

Aspect typique de microangiopathie thrombotique rénale.

*

L'enfant n'a pas été revu depuis l'épisode aigu, qui remonte à 7 mois ½.

Conclusion :

Nourrisson ayant fait, à l'âge de 7 mois, un syndrome hémolytique et urémique, confirmé par la présence, sur la biopsie rénale effectuée 38 jours plus tard, de lésions typiques de micro-angiopathie thrombotique.

Sous l'effet d'un traitement associant à des transfusions 50 mg par jour d'héparine pendant 12 jours, l'évolution a été favorable. Mais le recul dont on dispose par rapport à l'épisode aigu est encore très bref.

OBSERVATION N° 11 .-

Rémi DES... *, né le 5 octobre 1965.

Cet enfant est hospitalisé dans le service du Professeur Lamy, le 15 juillet 1966, à l'âge de 9 mois $\frac{1}{2}$, pour :

- une pâleur avec anémie,
- des urines foncées, avec albuminurie.

Les antécédents familiaux et personnels de l'enfant sont les suivants: Parmi ses frères et soeurs, deux sont bien portants. Une soeur, de 7 ans son aînée, a eu des convulsions entre 12 et 19 mois, avec des examens complémentaires normaux: le traitement par gardénal a pu être interrompu au bout d'un an et le développement psycho-moteur est normal.

L'enfant lui-même a présenté, à l'âge de 2 mois, huit jours après la survenue d'une éruption rubéoliforme, avec pâleur et polyadénopathie sous-occipitale, un épisode convulsif avec cyanose, raideur, plafonnement du regard, sans fièvre. Les crises ne se sont pas répétées, le tracé électroencéphalographique est toujours resté normal, et l'enfant mis sous gardénal à la dose de 3 cg/jour était encore sous ce traitement lorsque sont survenus , sept mois plus tard, les symptômes ayant entrainé l'hospitalisation.

Le 5 juillet 1966, après une recherche d'albumine dans les urines ayant donné un résultat négatif, l'enfant reçoit une injection de vaccin D.T. polio. Cinq jours plus tard, après une phase cliniquement muette, survient une fièvre à 39°, avec pâleur circuse, oedème palpébral et urines foncées. Des examens pratiqués le 13 juillet mettent en évidence une anémie, une albuminurie et une hématurie qui conduisent à l'admission de l'enfant dans le service.

---

* Nous remercions le Professeur M. Lamy, le Professeur Agrégé J. Frezal et le Docteur M.L. Jannet, qui ont bien voulu nous confier cette observation.

Lors de celle-ci, on constate la pâleur circuse des téguments, et la décoloration des muqueuses, l'absence de subictère conjonctival, d'éruption ou de purpura, l'absence de ganglions, le volume normal du foie et de la rate ; la tension artérielle maxima est à 10,5 (elle s'élèvera à 12 le deuxième jour).

Les examens viennent rapidement confirmer les éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique:

- le syndrome hématologique comporte une anémie avec un chiffre de 2.130.000 globules rouges, une érythroblastose à 3 %, une réticulocytose à 18 %, des déformations des hématies en triangle, en croissant, en oursin - des modifications de la formule leucocytaire avec 16.600 globules blancs, dont 18 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires éosinophiles, 69 % de lymphocytes, 6 % de monocytes, 1 % de myélocytes neutrophiles et 5 % de lymphocytes jeunes - une légère thrombopénie avec 134.000 plaquettes - la bilirubinémie est à 5 mg/l.
- le syndrome rénal se marque par une chute de la diurèse (200 - 300 cc), l'albuminurie (3,70 g/l, soit 1,20 g/24 h.) et l'hématurie (50.000 hématies/minute) ; il n'y a pas d'urémie (0,45 g/l) et le syndrome rénal paraît moins aigu que dans d'autres observations de notre série.

En outre est mise en évidence les jours suivants une baisse du sodium plasmatique de 145 à 135 mEq/l, avec élimination urinaire de 27 mEq/24 h. le jour du taux plasmatique le plus bas ; du potassium plasmatique de 4,6 à 3,9 mEq/l, avec élimination urinaire de 31,8 mEq/24 h. le jour du taux plasmatique le plus bas ; et du chlore plasmatique (de 111 à 97 mEq/l). Le taux de protides le plus bas est de 61 g/l ; les taux de lipides et de cholestérol ne sont pas connus.

L'état clinique et biologique, hormis la pâleur, n'a jamais été très alarmant ; au 9ème jour, alors qu'aucun traitement n'a encore été entrepris cet état est le suivant : l'oligurie a cessé, le taux d'urée reste normal, l'albuminurie a légèrement diminué (3,70 g/l, soit 0,83 g/24 h.), mais l'hématurie persiste. La thrombopénie a cessé (200.000 plaquettes), l'anémie persiste (2,6 millions de globules rouges) ; on note une leucopénie marquée (4.600 globules blancs, dont 25 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % de polynucléaires éosinophiles, 59 % de lymphocytes, 11 % de metamyélocytes neutrophiles et 1% de plasmocytes).

Devant cette situation sont pratiquées une transfusion de globules lavés et déplasmatisés (75 cc) et, pendant 4 jours seulement, une perfusion d'héparine de 80 mg/j., (soit environ 200 mg/m2.)

L'évolution ultérieure fait apparaître que la durée de l'albuminurie (30 jours) est inférieure à celle de l'hématurie (45 jours) ; que l'hémolyse, qui marque 3 poussées au total, dure 29 jours, alors que la durée de réparation de l'anémie est de 60 jours ; que,si la thrombopénie n'est pas étudiée ultérieurement, la leucopénie observée au 9ème jour est retrouvée au 15ème jour et s'accentue au 22ème jour (4.200 globules blancs), l'éosinophilie n'ayant jamais dépassé 1 %.

En ce qui concerne l'étiologie, on rappellera que l'épisode aigu est intervenu après une vaccination. Mais les autres recherches entreprises (hémoculture, tentative d'isolement d'un virus dans la gorge et dans les selles, recherche d'anticorps anti-viraux ; par la fixation du complément pour le polio virus, le virus parainfluenza et le virus sendaï ; par la séroneutralisation pour le virus respiratoire et syncitial, recherche de l'inhibition de l'hémagglutination des arbovirus) ont donné des résultats négatifs. Si l'immunoélectrophorèse a montré certaines modifications, celles-ci ont été considérées comme normales compte tenu de l'âge de l'enfant.

Une biopsie rénale a été pratiquée le 4 août 1966, au 25ème jour de la maladie, et a donné lieu au compte-rendu suivant (Fig 3) :

Il existe une centaine de glomérules sur la préparation examinée. 20 d'entre eux environ ne présentent aucune modification notable ou une discrète hypercellularité mésangiale.

Dans les 80 restants, le floculus est altéré à des degrés divers et on y observe toujours des modifications très évocatrices de microangiopathie thrombotique : épaississement floconneux sous-endothélial de la paroi des capillaires glomérulaires avec hypercellularité modérée, aboutissant parfois à l'obstruction des lumières des capillaires glomérulaires. Très rares lésions de thrombose fibrinoïde intra-capillaire. 5 glomérules sont fibreux. Quelques artérioles présentent un aspect feuilleté. Il existe un oedème ou une fibrose assez diffus de tout l'interstitium, parfois infiltré de cellules rondes. Quelques tubes dilatés ont un epithelium aplati et contiennent des cylindres hyalins. On observe également quelques vacuoles intracytoplasmiques.

Conclusion :

Aspect typique de microangiopathie thrombotique.

*

L'enfant qui, depuis l'hospitalisation, a fait une bronchite à l'occasion d'une poussée dentaire, a été revu en consultation le 30 mars 1967, soit 8 mois ½ après le début du syndrome hémolytique et urémique. Il a alors 18 mois, marche en se tenant, dit "Papa - Maman" ; il mesure 85 cm. et pèse 12,530 kg et se trouve donc dans la colonne des + 1 DS. Il n'existe pas de purpura et les urines sont normales.

Les examens alors pratiqués donnent les résultats suivants :

- culot urinaire : pas d'albumine, rares cellules épithéliales, quelques hématies;
- ionogramme sanguin : Na = 132 mEq/l ; K = 3,9 mEq/l ; Chlore = 105 mEq/l ; réserve alcaline = 17 mEq/l ;
- taux de l'urée sanguine = 0,18 g/l ; densité de l'urine = 1027 ;
- Glycémie = 1,27 g/l.

Conclusion :

Nourrisson hospitalisé à l'âge de 9 mois ½ pour un syndrome hémolytique et urémique, confirmé par la présence, sur la biopsie rénale faite 25 jours plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique.

L'histoire de la maladie comporte plusieurs particularités :

D'une part, les antécédents de l'enfant qui, à l'âge de 2 mois, soit bien avant l'épisode aigu, a fait des convulsions.

D'autre part, le fait que le syndrome hémolytique et urémique, qui est survenu après une vaccination, a été marqué par une évolution apparemment bénigne - avec en particulier le maintien d'un taux d'urée normal - contrastant avec des lésions rénales relativement étendues et sévères.

L'explication de cette dissociation des aspects cliniques et anatomiques pourrait normalement être recherchée soit dans le caractère tardif du traitement et des transfusions, lui-même explicable par l'apparence bénigne de la maladie, soit dans l'idée que les convulsions du 2ème mois correspondaient à une précédente atteinte du syndrome hémolytique et urémique ; mais cette seconde hypothèse n'est pas confirmée par l'aspect de la biopsie rénale qui montre des lésions d'apparence récente.

OBSERVATION N° 12.-

Anne Valérie SIC... * née le 1er avril 1966.

Cette enfant est hospitalisée le 2 septembre 1966, à l'âge de 5 mois, dans le service du Docteur Gabilan, à la suite d'une rectorragie avec pâleur survenant après deux jours de vomissements accompagnés de diarrhée et de fièvre.

Lors de l'admission, l'enfant, dont les antécédents familiaux et personnels sont normaux, apparaît pâle et fatiguée ; la sérosité sanglante émise par voie rectale persiste et s'accompagne de l'élimination d'un caillot ; on recueille 50 cc d'urines sanglantes ; l'abdomen est souple ; il n'y a ni splénonégalie ni éruption.

Le lendemain 3 septembre, les symptômes cliniques se précisent :

a) le syndrome hémorragique s'étend : tandis que l'hématurie macroscopique persiste, des saignements apparaissent aux points de piqûre, de même que quelques taches purpuriques disséminées sur le visage, la langue, les mains, le thorax ; un hématome est noté au bras gauche. L'étude de la muqueuse anale permet d'observer, à 2 cm. environ de la marge de l'anus, un anus congestif constituant une sorte de capitonnage sous-muqueux, circulaire, obstruant en partie l'ampoule rectale, et évoquant le diagnostic d'hématome sous-muqueux.

b) des symptômes neurologiques surviennent. Après un premier épisode convulsif survenu tôt le matin, l'enfant est subconateuse quand, dans l'après-midi, se produisent de nouvelles convulsions de l'hémicorps droit avec perte de connaissance. Si le fond d'oeil et le liquide céphalo-rachidien (1 élément/mm3 et albuminorachie à 0,20 g/l) sont normaux, ces convulsions s'accompagnent de modifications du tracé électroencéphalographique (ondes lentes diffuses delta, à maxima gauche).

---

* Nous remercions le docteur J.C. Gabilan, à l'obligeance de qui nous devons cette observation.

En même temps sont rassemblés les éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique :

- le syndrome hématologique associe une anémie hémolytique avec un chiffre de globules rouges à 2.890.000, une érythroblastose à 3 % et une réticulocytose à 12 %, une bilirubinémie totale à 11,5 mg/l, la présence d'hématies crénelées avec anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie; - une leucocytose avec le premier jour 25.900 globules blancs, dont 74 % de polynucléaires neutrophiles, 16 % de lymphocytes, 5 % de métamyélocytes et 5 % de myélocytes, et 88.000 globules blancs au 4ème jour; - une thrombopénie avec un taux de plaquettes à 30.000.
- le syndrome rénal comporte, outre l'hématurie macroscopique déjà mentionnée, l'oligurie (entre 50 cc et 100 cc pendant les trois premiers jours), l'albuminurie (15 g/l soit 1,7 g/24 h.), l'urémie (1,57 g/l avec un taux d'urée urinaire à 6,20 g/l dans les premiers jours).

Enfin, on met en évidence :

- une baisse du sodium plasmatique de 130 à 126 mEq/l avec, le jour du taux le plus bas, l'élimination urinaire de 9 mEq/24h.;
- une baisse du potassium plasmatique de 5,8 à 4 mEq/l, avec le jour du taux le plus bas, l'élimination urinaire de 8,4 mEq/24 h.;
- une baisse du chlore plasmatique à 92 mEq/l.;
- le maintien de la protidémie autour de 60 g/l (les taux de lipides et de cholestérol ne sont pas connus);
- une glycosurie à l'état de traces le premier jour.

Le traitement entrepris associe des transfusions de 80 et 75 cc les 3ème et 5ème jours et la prescription d'héparine ; celle-ci , commencée seulement le 4ème jour en raison de saignements diffus, est donnée à la dose de 30 mg/j, soit la moitié de la dose théorique de 200 mg/m2 (qui correspondrait pour l'enfant à 64 mg/j) ou de 10 mg/kg.

Sous l'effet de ce traitement, une amélioration apparaît le 9 septembre, soit au 9ème jour du syndrome hémolytique et urémique. L'état clinique est beaucoup plus satisfaisant, bien que les symptômes hémorragiques et la pâleur n'aient pas entièrement régressé et que des poussées fébriles inexpliquées de 2 à 3 jours se soient produites deux fois ; les convulsions ne se sont pas renouvelées; l'anus a repris son aspect normal ; l'enfant sourit et recommence à jouer. La

diurèse redevient normale ; l'urémie, qui avait atteint 2,66 g/l, est au 9ème jour à 1,60 g/l. Toutefois l'albuminurie est encore à 2,50 g/l, soit 0,49 g/24 h. et le nombre des globules rouges, descendu jusqu'à 2,4 millions au 5ème jour, n'est encore malgré trois transfusions qu'à 2,8 millions, tandis que le taux de plaquettes est à 120.000.

Le traitement par l'héparine commencé au 4ème jour est prolongé pendant 9 jours et l'évolution ultérieure de la maladie est la suivante : si l'urémie cesse en 13 jours et l'hématurie en moins de 15 jours, l'albuminurie se prolonge 50 jours. L'hémolyse, qui nécessitera encore 3 transfusions et marquera au total 4 poussées, dure 25 jours, tandis que la durée de réparation de l'anémie est de 50 jours. Le syndrome hémorragique marque, à compter du 13ème jour, une 2ème poussée de thrombopénie, entre 100.000 et120,000 plaquettes, qui dure 20 jours. Une leucopénie est notée au 16ème (7.200 globules blancs), au 22ème (6.400) et au 30ème jours (5.600), avec une éosinophilie ne dépassant pas 4 %. Il n'y a pas d'hypertension artérielle et un électroencéphalogramme effectué au bout d'un mois montre un tracé subnormal.

Les recherches étiologiques entreprises (coproculture, hémoculture, tentative d'isolement d'un virus dans la gorge, le sang et les selles) ont été négatives.

Une biopsie rénale a été pratiquée le 10 octobre 1966, soit 40 jours après le début du syndrome hémolytique et urémique, et a donné lieu au compte-rendu suivant :

Une trentaine de glomérules sont présents sur les préparations. Les lésions sont variables d'un glomérule à l'autre.

Quinze glomérules sont normaux ou légèrement hypercellulaires.

Dans les quinze autres glomérules on trouve les lésions spécifiques de la microangiopathie thrombotique avec épaississement des parois des capillaires par un dépôt floconneux intramembrano-endothélial sans aucune hypercellularité. Les lésions sont parfois localisées à quelques anses capillaires. Cinq de ces glomérules ont des aspects pseudo-kystiques avec rétraction du floculus au pôle vasculaire et parfois fibrose péri-glomérulaire.

Quelques artérioles présentent un discret épaississement de la zone sous-endothéliale.

De nombreux tubes ont un épithélium aplati et parfois un épaississement de la vitrée. Dans certains tubes, on observe des lésions de néphrocalcinose. Dans d'autres, on observe du pigment ferrique dans le cytoplasme épithélial.

Nombreuses travées de fibrose interstitielle avec quelques foyers de cellules inflammatoires.

Conclusion :

Aspect compatible avec le diagnostic de microangiopathie thrombotique (forme peu sévère)

*

L'enfant n'a pas été revu depuis un bilan effectué un peu moins de 2 mois après le début de l'épisode aigu et qui avait permis d'observer :

- un chiffre de globules rouges à 4.190.000,
- un taux de plaquettes à 140.000,
- un taux d'urée sanguine à 0,28 g/l,
- une albuminurie à 0,025 g/24 h.,
- une épreuve de Volhard à 1002 - 1012,
- une clearance de la créatinine corrigée à 23,5 ml/mn/1,73 m2.

Le recul dont on dispose actuellement pour ce cas est de l'ordre de 6 mois.

Conclusion :

Nourrisson, atteint à l'âge de cinq mois, d'un syndrome hémolytique et urémique confirmé par la présence, sur la biopsie rénale faite 40 jours plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique. Il existe un contraste entre l'atteinte clinique assez impressionnante du début, avec signes hémorragiques intenses et signes neurologiques (ces derniers ayant, il est vrai, très vite régressé) et l'aspect de la biopsie rénale qui est, avec celui des observations 7 et 8, un des plus bénins de notre série.

Enfin on doit signaler que cette enfant a été traitée par l'héparine et que, malgré l'intensité des signes hémorragiques, il ne s'est produit aucun incident.

OBSERVATION N° 13 .-

Eric DUV... *, né le 30 janvier 1966.

Cet enfant est hospitalisé dans le service du Professeur Lamy, le 25 septembre 1966, à l'âge de 8 mois, pour que soit pratiquée une coproculture à la suite d'une diarrhée, avec selles verdâtres un peu teintées de sang, persistant depuis 3 jours et résistant à un régime associé à un traitement antibiotique.

Le petit Eric DUV... est un enfant unique dont les antécédents sont normaux, à l'exception d'une albuminurie de la mère pendant la grossesse.

Le jour de l'admission, les seuls signes observés sont une rhinopharyngite avec fièvre à 39 °, une discrète perte de poids et la survenue d'un premier vomissement. Le lendemain 26 septembre, on note la pâleur de l'enfant, dont les vomissements s'intensifient tandis que la fièvre tombe ; quelques petits ganglions sous-claviculaires sont palpés à droite.

Les examens complémentaires mettent en évidence des éléments inhabituels dans une diarrhée banale : l'hémogramme montre en effet une anémie à 3,4 millions de globules rouges, tandis que l'examen des urines révèle une albuminurie. Deux jours plus tard un compte d'Addis dénombre 390 hématies/minute.

Si l'on fixe au 26 septembre, jour où la pâleur a été notée, le premier jour de l'épisode aigu, ce n'est que le 5ème jour de celui-ci que sont observées une hématurie macroscopique (cherchée mais non trouvée jusque là) et une urémie (non dosée jusque là) à 0,82 g/l.

---

* Cette observation nous a été communiquée par le professeur M. Lamy et le docteur M.L. Jannet, que nous tenons à remercier ici.

Et ce n'est que le lendemain que l'ensemble des éléments du syndrome hémolytique et urémique est réuni.

Le 1er octobre, on observe en effet :

- une anémie hémolytique à 2,4 millions de globules rouges, avec une déformation des hématies en croissant et en étoile, avec réticulocytose (18 %), érythroblastose (2 %) anisocytose et poïkilocytose ; - une formule leucocytaire avec 9.600 globules blancs, dont 28 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires éosinophiles, 35 % de lymphocytes, 26 % de grands lymphocytes, 8 % de monocytes et 2 % de myélocytes neutrophiles ; - une thrombopénie à 120.000 ; - un taux de bilirubine sanguine totale à 159 mg/l, dont 120 mg/l de bilirubine directe, thrombopénie et bilirubinémie n'entraînant toutefois aucun signe clinique puisque ni purpura ni ictère n'ont été observés.
- un syndrome rénal associant une baisse de la diurèse (200 cc les 5ème et 6ème jours), une urémie, déjà indiquée, trouvée à 0,82 g/l le premier jour où elle a été dosée et qui ne dépassera pas ce chiffre (l'urée urinaire étant à 12,50 g/l), une albuminurie à 5,50 g/l (soit 1,30 g/24 h.) et une hématurie à 8.000 hématies/minute.

Les autres examens pratiqués donnent des résultats normaux. La tension artérielle ne dépasse pas 10 de maxima, tandis qu'une ponction lombaire, faite dans les premiers jours, montre un liquide céphalo-rachidien eau de roche avec 0,8 éléments/mm3, une albuminorachie à 0,15 g/l, des sucres et des chlorures normaux. Le seul ionogramme sanguin figurant au dossier, fait le 2ème jour, donne les résultats suivants : Sodium = 140 mEq/l ; potassium = 4,6 mEq/l ; chlore = 99 mEq/l ; réserve alcaline = 21 mEq/l. Le taux de protides sanguins tombe de 62 à 57 g/l, avec, le jour du taux le plus bas l'électrophorèse suivante :

α 1 = 7,1 % ; α 2 = 10,9 % ; β = 12,8 % ; γ 15,7 %

tandis que le taux de cholestérol est à 1,85 g/l.

Le 4 octobre, soit au 9ème jour d'un syndrome hémolytique et urémique si bénin cliniquement par rapport aux cas habituels qu'on a pu observer la succession chronologique des différents symptômes, l'état de l'enfant présente de nombreux signes d'amélioration, tandis que, comme c'est l'habitude, une hépatosplénomégalie, qui n'avait pas encore été notée, est observée. Après une transfusion de 100 cc de

culot globulaire effectuée à la suite d'une chute du nombre des globules rouges à 1,8 millions, ce dernier remonte à 2,7 millions. Le nombre des plaquettes est à 200.000 . La diurèse est à 400 cc, avec un taux d'urée à 0,57 g/l et d'albumine à 1,58 g/l, soit 0,6 g/24 h. Une leucopénie apparaît, avec 4.000 globules blancs, dont 2 % d'éosinophiles, alors que la veille le nombre des globules blancs était de 9.800 avec une éosinophilie à 5 %.

L'évolution ultérieure confirme le caractère apparemment bénin de l'atteinte. Le 12 octobre, soit au 17ème jour du syndrome hémolytique et urémique, l'état général de l'enfant est bon ; foie et rate ont retrouvé leur volume normal. Un certain nombre de symptômes ont déjà disparu : c'est le cas de l'oligurie qui n'a duré que 2 jours, de l'urémie qui cesse au bout de 10 jours, de l'hématurie (le taux des hématies/minute est normal au 13ème jour), alors que l'albuminurie qui est à 0,25 g/24 h., va persister 45 jours. Si la thrombopénie n'a duré qu'un jour, l'hémolyse, qui marquera quatre poussées, dure au total 40 jours, avec une durée de réparation de l'anémie supérieure à 50 jours. La leucopénie, quant à elle, va s'accentuer : le nombre des globules blancs, de 4.000 au 9ème jour, tombe à 3.200, puis 3.000 au 12ème jour, puis remonte à 10.200 pour redescendre au 30ème et au 37ème jour à 4.400 et 6.600 avec respectivement 10 % et 16 % d'éosinophiles ; après une remontée à 13.800, ce nombre est à nouveau bas au 50ème jour (5.600 dont 5 % d'éosinophiles).

Les diverses recherches étiologiques entreprises pour ce malade (deux coprocultures, étude immunohématologique, électrophrorèse de l'hémoglobine - tentative d'isolement d'un virus dans la gorge, le liquide céphalo-rachidien et les selles - recherche d'anticorps antiviraux par la méthode de fixation du complément pour les virus influenza, rougeole et adénovirus et par la séroneutralisation pour les mêmes virus), ont donné des résultats négatifs.

Une biopsie rénale a été pratiquée le 8 novembre 1966, soit 42 jours après le début du syndrome hémolytique et urémique, et a fait l'objet du compte-rendu suivant :

Une centaine de glomérules sont présents sur les préparations examinées.

Cinquante d'entre eux environ ne présentent aucune modification notable ou une discrète hypercellularité.

Parmi les cinquante autres,

- vingt cinq présentent des lésions caractéristiques de microangiopathie avec épaississement de la paroi des capillaires glomérulaires par un dépôt floconneux intramembrano-endothélial sans prolifération cellulaire. Il n'a été noté aucune thrombose intercapillaire.
- vingt cinq glomérules présentent des lésions moins spécifiques ; le floculus souvent [illegible] cellulaire et, par places, quelques parois isolées présentent des lésions caractéristiques.

Les tubes sont pour la plupart normaux. Très rares cylindres hyalins ou épaississement des vitrées tubulaires.

Il existe un oedème interstitiel diffus modéré sans cellules inflammatoires.

La moitié des artérioles environ présentent une diminution de calibre de leur lumière (ou une hypertrophie de l'intima, mais sans thrombose intravasculaire).

Conclusion :

Aspect compatible avec le diagnostic de microangiopathie thrombotique (forme peu intense).

*

L'enfant, Eric DUV... a été revu 3 mois après le syndrome hémolytique et urémique, pour une rhinopharyngite durant depuis 15 jours. Il aurait fait entre temps, au cours d'une colère, une brève apnée avec cyanose.

Lors de cet examen, l'enfant a 11 mois, mesure 72 cm. et a un poids légèrement inférieur à la moyenne (8 kgs). Sa tension est à 9 de maxima. L'hémogramme donne les résultats suivants : 4.060.000 globules rouges , 9.000 globules blancs, dont 32 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires éosinophiles, 41 % de lymphocytes, 24 % de grands lymphocytes et 2 % de monocytes.

L'urée est à 0,30 g/l ; le compte d'Addis dénombre 28 hématies/mn et 126 leucocytes/mn ; des traces d'albumine sont notées à l'examen direct.

Trois semaines après cet examen, l'enfant est revu pour une pyodermite du creux axillaire gauche. La tension artérielle est à 10 et le reste de l'examen est normal.

Enfin, l'enfant revient en consultation pour une gale, à 14 mois, soit 6 mois après le début du syndrome hémolytique et urémique. Le développement staturo-pondéral est alors satisfaisant et la formule sanguine normale.

Conclusion :

Nourrisson atteint, à l'âge de 8 mois, d'un syndrome hémolytique et urémique confirmé par la présence, sur la biopsie rénale effectuée 42 jours plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique.

L'étude de cette observation est intéressante parce que le caractère bénin de l'état clinique, d'ailleurs en relatif parallélisme avec le degré de l'atteinte rénale, y a permis d'observer l'ordre chronologique d'apparition des différents symptômes.

OBSERVATION N° 14.-

François LEG... * , né le 10 juin 1966.

Cet enfant, dont les antécédents personnels et familiaux sont normaux, est hospitalisé dans le service du Professeur Agrégé D. Alagille, le 13 novembre 1966, à l'âge de 5 mois, pour un syndrome hémolytique et urémique apparu dans les conditions suivantes :

Le 10 novembre 1966, le petit François LEG..., dont le frère aîné, âgé de 5 ans, fait depuis 3 jours une angine avec fièvre et éruption, qui se transformera ultérieurement en grippe, présente de la fièvre à 38° avec vomissements et paraît légèrement subictérique. Ces symptômes, auxquels vient s'ajouter la pâleur, persistent et l'enfant est hospitalisé 2 jours plus tard, le 12 novembre, à l'hôpital de Meaux, dans le service du Docteur Tupin.

On note alors une pâleur marquée, un état d'hydratation normal, un purpura punctiforme à la face interne du bras gauche et aux membres inférieurs ; le rein droit est palpable ; la tension artérielle est à 12/7 au flush ; les urines sont troubles et foncées. Les examens biologiques mettent en évidence une anémie (2,9 millions de globules rouges), une urémie à 1,63 g/l avec des taux d'électrolytes sanguins à 107 mEq/l pour le chlore , 150 mEq/l pour le sodium et 5,8 mEq/l pour le potassium, une hématurie et une albuminurie.

L'enfant est alors adressé au Professeur Agrégé D. Alagille, avec le diagnostic de syndrome néphroanémique. Il est d'abord vu en garde le 13 novembre et de nouveaux signes sont observés, en plus de ceux précédemment notés : symptômes neurologiques (somnolence, hostilité, hypertonie et discrète raideur de la nuque) ; foie débordant de 3 cm. alors que la rate n'est pas palpable ;

---

* Nous adressons nos remerciements au Professeur Agrégé D. Alagille, qui a bien voulu nous confier cette observation.

hypertension artérielle à 13 de maxima ; oligoanurie (20 cc dans la nuit).

Les examens pratiqués permettent de préciser les éléments caractéristiques du syndrome hémolytique et urémique :

Le syndrome hématologique comporte une anémie hémolytique à 3.450.000 globules rouges avec réticulocytose (initialement à 0,62 % elle atteindra ultérieurement 20 %), érythroblastose (1 %), déformation des hématies, anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie ; - une leucocytose avec un nombre de globules blancs à 22.800, dont 39 % de polynucléaires neutrophiles, 50 % de lymphocytes, 10 % de monocytes et 1 % de plasmocytes;- une thrombopénie avec un taux de plaquettes à 40.000;- un taux de bilirubine totale à 8 mg/l;- une moëlle riche et érythroblastique, avec présence de mégacaryocytes et, en grand nombre, de noyaux nus, nucléolés, à chromatine réticulée qui ont été d'interprétation difficile et finalement identifiés, sans certitude, à des cellules réticulaires.

Le syndrome rénal associe oligurie (100 cc), urémie (2,40 g/l avec un taux d'urée urinaire de 10,25 g/l), hématurie macroscopique et albuminurie (18 g/l, soit 1,8 g/24 h.).

En même temps, on met en évidence :

- une baisse des électrolytes plasmatiques : de 150 à 123 mEq/l pour le sodium, avec élimination urinaire, le jour du taux le plus bas, de 3 mEq/24 h. ; de 5,8 à 4 mEq/l pour le potassium, avec élimination urinaire, le jour du taux le plus bas, de 5 mEq/24 h. ; de 107 à 96 mEq/l pour le chlore. Le taux des bicarbonates, abaissé à 14 mEq/l, s'élèvera au bout de quelques jours.
- une baisse du taux des protides à 40 g/l, les taux des lipides et du cholestérol n'étant pas connus.

L'état alarmant de l'enfant amène à prescrire, dès le 13 novembre, c'est-à-dire au 2ème jour du syndrome hémolytique et urémique, un traitement par l'héparine à la dose de 10 mg le 13 novembre et de 30 mg les jours suivants, soit la moitié de la dose théorique de 200 mg/m2 ou de 10 mg/kg.

Malgré ce traitement, l'état du malade pendant les premiers jours est peu satisfaisant. L'état clinique est mauvais, l'enfant est fébrile, pâle ; de nouvelles pétéchies surviennent ; la diurèse reste entre 100 et 200 cc.

Les signes neurologiques persistent : l'enfant est raide, hyperesthésique, hostile, il existe un plafonnement discret ; l'étiologie de ces signes ne peut être définie, l'héparine excluant toute ponction lombaire. Au 8ème jour, surviennent une hypertension artérielle à 12/7 et des oedèmes, qui sont attribués à une hyperhydratation : l'hypothèse selon laquelle les signes neurologiques seraient également dus à celle-ci est alors évoquée. Pendant la même période, le chiffre des globules rouges oscille entre 2,8 et 3,1 millions, le taux des plaquettes demeure très bas, autour de 15.000, tandis que l'urémie et l'albuminurie diminuent.

Toutefois le 21 novembre, soit au 9ème jour, l'impression clinique est meilleure, malgré la persistance de l'oligurie : la tension baisse, les signes neurologiques s'atténuent, la température se normalise. L'amélioration de l'état du malade amène à interrompre le traitement par l'héparine, compte tenu également du risque que font courir la thrombopénie extrême et l'impossibilité de surveiller le temps de coagulation en raison des difficultés de prélèvement.

Le lendemain, au 10ème jour du syndrome hémolytique et urémique, l'amélioration est évidente. L'enfant sourit ; il a perdu du poids et les oedèmes ont diminué ; la tension artérielle est à 10,5 - 7. La diurèse augmente (300 cc), l'urémie (0,60 g/l) et l'albuminurie (3 g/l, soit 0,90 g/24 h.) s'atténuent, alors que l'hématurie persiste. Le nombre des globules rouges est à 3.140.000, celui des plaquettes à 203.000 . On note une nette hépatosplénomégalie.

L'évolution ultérieure ne fait que confirmer cette amélioration. Les différents éléments du syndrome rénal, oligurie, urémie et hématurie, cessent entre le 10ème et le 12ème jour, tandis que l'albuminurie se prolonge plus d'un mois.

L'hémolyse marque 4 poussées et dure 30 jours, tandis que la durée de réparation de l'anémie est un peu supérieure . (On rappelle que, si le traitement du syndrome hémolytique et urémique a comporté de l'héparine, il n'a jamais été effectué de transfusion.) La leucopénie survient au 18ème jour (6.000 globules blancs) et se prolonge encore au 28ème jour (6.400 globules blancs dont 4 % d'éosinophiles). La thrombopénie marque une deuxième et éphémère poussée à 145.000 le 16ème jour.

Les signes neurologiques observés pendant la première semaine n'ont pas persisté au-delà. La ponction lombaire effectuée après l'arrêt de l'héparine

a ramené un liquide clair avec un élément/mm3 et une albuminorachie à 0,25 g/l. L'électroencéphalogramme pratiqué un mois plus tard a été normal. En revanche, une hypertension artérielle secondaire s'est produite au moment de la biopsie rénale, (soit un mois après le début du syndrome hémolytique et urémique), atteignant 15 de maxima, persistant 5 jours et nécessitant un traitement hypotenseur.

Les recherches étiologiques ont donné des résultats négatifs en ce qui concerne l'étude immunohématologique, les recherches d'anticorps antiviraux pour les virus influenza A et B, para influenza I et III, les adénovirus 7 et 18 et le virus respiratoire et syncitial, ainsi que l'étude de l'agglutination des rickettsies. Toutefois c'est dans le cas du jeune François LEG... que l'étude de l'hémostase, dont le détail n'a pas été repris pour chacune des autres observations et fait l'objet du tableau VIII, a donné les résultats les plus intéressants : on note en effet, avant la mise en oeuvre du traitement par l'héparine, une baisse des taux de proaccélérine à 54 %, de prothrombine à 72 % et de proconvertine à 83 % et un taux de fibrinogène à 3,40 g/l, et, après 2 jours de traitement, un temps de coagulation encore à 2'.

Le 9 décembre 1966, l'enfant est adressé dans le service du Professeur Royer pour une biopsie rénale. Celle-ci est effectuée 30 jours après le début du syndrome hémolytique et urémique, et fait l'objet du compte-rendu suivant :

Il existe environ cinquante glomérules sur les préparations examinées. Les lésions sont variables d'un glomérule à l'autre.

Dix glomérules sont, soit normaux, soit discrètement hyper-cellulaires.

Dans les quarante glomérules restants, existent des lésions spécifiques de microangiopathie thrombotique car caractérisées par un épaississement des parois des capillaires glomérulaires dû à un gonflement floconneux de la zone sous-endothéliale non accompagné de proliférations endocapillaires. Les lésions atteignent tantôt quelques anses capillaires, tantôt tout le floculus. Le dépôt est par endroits si important que certaines lumières capillaires sont comblées. Enfin il existe des thromboses fibrinoïdes intracapillaires dans quelques rares glomérules. Quatre de ces derniers sont pseudokystiques avec un floculus rétracté au pôle vasculaire par la sclérose hyaline de leurs anses.

Les tubes, dont certains ont un épithélium aplati et contiennent des cylindres hyalins, sont modérément touchés. Quelques vacuoles parsèment l'épithélium tubulaire. On note quelques calcifications intra-tubulaires et des dépôts de pigment ferrique intracytoplasmique.

Il existe un oedème interstitiel diffus infiltré par places de quelques cellules inflammatoires.

Enfin, la plupart des artérioles présentent un gonflement de la zone sous-endothéliale rétrécissant la lumière vasculaire.

Conclusion :

Aspect typique de microangiopathie thrombotique.

L'enfant n'a pas encore été revu depuis sa sortie de l'hôpital, et le recul dont on dispose n'est que de quelques mois.

Conclusion :

Nourrisson ayant fait, à l'âge de cinq mois, un syndrome hémolytique et urémique confirmé par la présence, sur la biopsie rénale, effectuée un mois plus tard, de lésions de microangiopathie thrombotique.

L'évolution de l'état clinique, assez sévère pendant plusieurs jours en raison d'une pâleur extrême, de signes hémorragiques nets avec une thrombopénie marquée, de signes neurologiques se prolongeant pendant 8 jours et dont l'étiologie n'a pas été parfaitement élucidée, et d'une hypertension artérielle, est en assez fidèle corrélation avec l'intensité des signes anatomiques qui montrent une atteinte étendue à de nombreux glomérules et sévère dans un nombre important de ceux-ci.

L'enfant a été traité par l'héparine du 2ème au 10ème jour du syndrome hémolytique et urémique.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES ELEMENTS CONSTITUTIFS DE LA MALADIE

A partir des documents cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques constituant les quatorze observations rapportées dans le précédent chapitre, l'étude des éléments constitutifs du syndrome hémolytique et urémique, dans sa forme "dite curable", peut être menée, en distinguant les aspects cliniques et biologiques et les aspects anatomo-pathologiques.

L'étude clinique et biologique fait l'objet de la première section du présent chapitre. Après un rappel des caractéristiques générales des quatorze cas rapportés (A), sont recensées les données relatives à l'étiologie du syndrome (B). Puis l'étude de la symptomatologie clinique et biologique (C) conduit à distinguer une phase de début (I), marquée par différents symptômes qui ne sont pas encore les signes cardinaux de la maladie. La phase hémolytique et urémique (II) groupe au contraire les quatre grands syndromes constitutifs de celle-ci : syndrome hématologique, syndrome rénal, hypertension artérielle et signes neurologiques, auxquels peuvent s'ajouter des signes associés. Enfin sont décrits (III) le traitement et une synthèse de l'évolution de la maladie.

L'étude anatomo-pathologique, à laquelle est consacrée une deuxième section du présent chapitre, comporte, après un rappel des méthodes suivies, une analyse des résultats obtenus en microscopie optique, pour l'ensemble des observations, et en microscopie électronique, pour une partie d'entre elles.

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

A - MATERIEL D'ETUDE -

Les principaux renseignements sont rassemblés dans le tableau I.

1 - Nombre de cas -

Quatorze observations ont servi de base à notre travail. Parmi celles-ci, sept ont déjà fait l'objet de publications (1, 2, 3, 5, 6, 7, 9)*, sept sont inédites.

2 - Age -

Notre série comporte douze nourrissons et seulement deux grands enfants.

Le syndrome hémolytique et urémique est survenu six fois entre 3 et 6 mois, six fois entre 7 et 12 mois, une fois à 3 ans 1/2 et une fois à 7 ans. Le maximum de fréquence se situe à 5 mois (4 cas) et à 9 mois (3 cas).

B - ETIOLOGIE (Voir tableau I) -

1 - Sexe -

Le syndrome est survenu dix fois chez des garçons, quatre fois chez des filles.

2 - Caractère épidémique -

Selon les années, les observations se répartissent de la façon suivante : une observation en 1957 (Obs. n°1), deux observations en 1964 (Obs.n° 2,

---

* Obs. 1, 2, 3, 5, 6. : référence n° 36.
Obs. 7 : référence n° 53.
Obs. 9 : référence n° 55.

TABLEAU I

ETIOLOGIE

N° OBS.	SEXE	AGE	ANNEE	MOIS	ORIGINE	DEPARTEMENT	PARTICULARITES
1 HUB.	M	3 ans ½	1957	Déc.	Chatenay Malabry	Hauts de Seine	au 4ème jour de la phase prodromique, après 3 injections de Pénicilline pour otite, éruption morbilliforme + oedème de Quincke
2 SCH.	M	9 mois	1964	Juin	Versailles	Yvelines	
3 MOU	M	8 mois	1964	Août	Choisy le Roi	Val de Marne	au Cameroun jusqu'en juin début de la maladie en Août.
4 NOU	M	3 mois	1965	Janv.	Reims	Marne	
5 ALI	F	6 mois	1965	Mars	Damville	Eure	
6 LEV	F	9 mois	1965	Mai	Briquebec	Manche	
7 DUM	M	5 mois ½	1965	Août	Blois	Loir & Cher	
8 BLA	M	5 mois	1965	Sept.	Perpignan	Pyrénées Orientales	au 5ème jour de la phase prodromique, 2ème injection de vaccin DT Coq.
9 SIR	F	7 ans	1965	Oct.	Hôpital des Enfants Malades	Paris	syndrome néphrotique corticodépendant traité par Chloraminophène depuis 10 jours, 6 jours avant SHU : 22 % et 10 % éosinophilie sanguine
10 LIE	M	7 mois	1966	Juin	Marzes St Cernin	Cantal	
11 DES	M	9 mois ½	1966	Juil.	Vitry	Seine	Vaccin DTpolio., 5 jours avant syndrome hémolytique et urémique. Pas de phase de début.
12 SIC	F	5 mois	1966	Août	Boulogne	Seine	
13 DUV	M	8 mois	1966	Sept.	Paris	XV ème	
14 LEG	M	5 mois	1966	Nov.	Meaux	Seine et Marne	frère aîné : angine avec éruption 3 jours avant les signes de début du S.H.U.

3), six observations en 1965 (Obs. n° 4, 5, 6, 7, 8, 9), cinq observations en 1966 (Obs. n° 10, 11, 12, 13, 14).

La spécialisation du service explique la diversité de l'origine régionale des enfants et rend délicate toute étude sur le caractère épidémique du syndrome. Néanmoins, la comparaison du lieu d'origine des enfants de cette série atteints au même moment permet de constater que les trois enfants atteints en juillet, août et septembre 1966, provenaient du département de la Seine, ce qui a justifié leur hospitalisation dans le même hôpital.

D'autre part, le médecin qui a soigné l'enfant étudié dans l'observation n° 4, enfant venant de Reims, a vu un cas identique trois mois plus tard.

Enfin, plusieurs cas analogues étaient connus dans la région (Eure) où l'enfant étudié dans l'observation n° 5 a été atteint.

La comparaison entre le lieu d'origine des enfants atteints de formes mortelles de la maladie, et celui des enfants de cette série, atteints de formes non mortelles, fait apparaître que deux enfants ont été atteintes dans le même département (Manche), la même année (1965), dans deux petites villes distantes de 7 km., (Briquebec et Rauville le Bigot), l'une en mai, (forme dite curable), l'autre en septembre (forme mortelle).

3 - Distribution saisonnière -

L'atteinte paraît répartie sur l'ensemble de l'année. Toutefois, aucune atteinte n'est notée pendant les mois de février et d'avril. On rencontre trois fois une atteinte au mois d'août, deux fois en juin et deux fois en septembre.

Sur ce petit nombre de cas la fréquence semble supérieure en été.

4 - Circonstances étiologiques particulières -

Des faits particuliers retiennent l'attention dans six observations.

Observation n° 1 - Au quatrième jour d'une otite traitée par trois injections intra-musculaires de Pénicilline, on a noté une éruption morbilliforme et le lendemain un oedème de la face. Le syndrome hémolytique et urémique est survenu huit jours après.

Observation n° 3 - Séjour au Cameroun jusqu'en juin, atteinte hémolytique et urémique au mois d'août.

Observation n° 8 - Deuxième injection de vaccin D.T.Coq., alors qu'il existait, depuis cinq jours déjà, une diarrhée et de la fièvre. Syndrome hémolytique et urémique sept jours après.

Observation n° 9 - Elle constitue une observation très particulière puisque le syndrome hémolytique et urémique survient à l'âge de 7 ans, chez une petite fille déjà atteinte d'une autre néphropathie. Depuis l'âge de 1 an 1/2, cette enfant a un syndrome néphrotique cortico-dépendant. Elle est hospitalisée pour une poussée et il est décidé de remplacer le Cortancyl par le Chloraminophène. Le traitement est poursuivi depuis dix jours quand s'installe brutalement le syndrome hémolytique et urémique. L'étude des quelques jours précédant la survenue du syndrome hémolytique et urémique permet de retrouver une angine, de la fièvre et, surtout, une éosinophilie sanguine à 22 % et 10 %.

Observation n° 11 - Vaccination D.T. Polio, cinq jours avant le début du syndrome hémolytique et urémique et période de latence muette cliniquement pendant ces cinq jours.

Observation n° 14 - Trois jours avant que la malade ne présente des signes de début du syndrome hémolytique et urémique (fièvre et vomissements), on a noté chez son frère aîné, âgé de 5 ans, une angine avec éruption.

5 - Etude bactériologique -

Une recherche de germes dans le rhino-pharynx a été faite deux fois et a été deux fois négative (Obs. n° 1 et 3).

Une coproculture a été effectuée neuf fois. Aucun germe n'a été mis en évidence (Obs. n° 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 12, 23).

La recherche de parasites dans les selles a été faite une fois, aucun parasite n'a été trouvé (Obs. n° 9).

Trois hémocultures ont été effectuées ; elles ont été toutes les trois négatives (Obs. n° 1, 3, 12).

Le taux des antistreptolysines a été recherché 2 fois et était une fois augmenté à 800 unités (Obs. n° 1), l'autre fois normal (Obs. n° 9).

Le sérodiagnostic des leptospires a été fait une fois et était négatif (Obs. n° 1).

6 - Etude virale -

Les résultats sont analysés dans le tableau II.

Des études virales ont été faites dans la plupart des cas (11 fois sur 14), mais elles ne sont pas systématiques : elles n'ont pas été pratiquées au même stade de la maladie chez chaque malade et n'ont pas comporté les mêmes examens.

A - RECHERCHES EFFECTUEES -

1) Tentative d'isolement d'un virus à partir de :

- la gorge : sept fois (Obs. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) ;
- les urines : trois fois (Obs. 3, 5, 9) ;
- le sang : deux fois (Obs. 7, 12) ;
- les selles : sept fois (Obs. 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13) ;
- le liquide céphalo-rachidien : une fois (Obs. 13) ;
- des fragments de rein prélevés par biopsie rénale : deux fois (Obs. 7, 14).

2) Recherche d'anticorps par les réactions de :

a - Fixation du complément :

- pour le virus de la poliomyélite : deux fois (Obs. 11 et 13) ;
- pour le virus Influenza : six fois (Obs, 3, 7, 8, 9, 13, 14) ;
- pour le virus para-influenza : quatre fois (Obs. 3, 9, 11, 14) ;
- pour l'adéno-virus : six fois (Obs. 3, 5, 6, 7, 9, 13) ;
- pour le coksackie : deux fois (Obs. 7 et 9) ;
- pour la rougeole : une fois (Obs. 13) ;
- pour les oreillons : deux fois (Obs. 5 et 8) ;
- pour le virus Sendai : trois fois (Obs. 7, 9, 11).

b - Séroneutralisation :

- pour le virus Polio : une fois (Obs. 8) ;
- pour le virus Influenza : une fois (Obs. 13) ;
- pour le virus Adéno : une fois (Obs. 13) ;
- pour la rougeole : une fois (Obs. 13).

TABLEAU II

ETUDE VIRALE

OBS. n°	POLIO - INFLUENZA - PARA INFLUENZA - ADENO - COXSACKIE ROUGEOLE - OREILLONS - SENDAÏ - MYXOVIRUS -																		INHIBITION HEMAGGLUTINATION DES ARBOVIRUS GROUPE A - GROUPE B AUTRES	AGGLUTINATION des RICKETTSIES	ISOLEMENT			
		Fixation du complément								Séro neutralisation												Gorge - Urines Sang - Selles			
	P	I	PI	A	C	R	O	S	M	P	I	PI	A	C	R	O	S	M			G	U	SG	SL
1 HUB																								
2 SCH																								
3 MOU		-	-	-																		-		
4 NOU																								
5 ALI				-			-											+			+ *	-		
6 LEV				-														-			-			-
7 DUM		-		-	-			-											-		-		-	-
8 BLA		-						-		-									-		+ ⊛			-
9 SIR		-	-		-			-										+	+ °		-			-
10 LIE																								
11 DES	-		-															-	-		-			-
12 SIC																					-		-	-
13 DUV		-		-		-					-		-		-						-			-
14 LEG	-	-	-															-		-				

* Myxovirus ⊛ Polio ° résultat + après transfusions

c - Hémagglutination :

Quatre études de l'inhibition de l'hémagglutination des arbovirus ont été effectuées (Obs. 7, 8, 9, 11) ; dans trois cas, elles ont été négatives ; dans un cas, elle a été positive, mais il a pu être établi que le sang avait été contaminé par les donneurs, lors des transfusions.

d - Agglutination :

L'agglutination des rickettsies a été cherchée une fois et trouvée négative.

B - RESULTATS -

Les études sérologiques ont toutes été négatives. Par contre un virus a été isolé deux fois sur prélèvement de gorge.

Dans un cas, il s'agissait d'un polio virus, mais la réaction de fixation du complément pour ce virus était négative et il a été constaté que la culture avait été contaminée.

Dans le second cas, un résultat positif et non douteux a été obtenu avec le prélèvement de gorge de l'observation n° 5, où un myxo-virus, virus respiratoire et syncitial, a été mis en évidence au neuvième jour du syndrome hémolytique et urémique, en même temps qu'apparaissaient de la fièvre, une angine et une éruption morbilliforme sur le tronc.

†

Certains malades de la série n'avaient pas eu une étude virologique complète, et, des sérums leur appartenant avaient été gardés en réserve. Il a été décidé, devant le résultat positif trouvé pour le virus respiratoire et syncitial, d'étudier des réactions sérologiques le concernant (Obs. 5, 6, 9, 11, 14).

La recherche d'anticorps par la réaction de séroneutralisation pour ce virus a été négative dans 3 cas (Obs. 6, 11, 14). Cette réaction a été faiblement positive dans l'observation n° 5, où le virus avait, ainsi qu'il a été dit, été trouvé dans la gorge, et dans l'observation n° 9.

C - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE -

I - Phase de début (Tableau III) -

L'individualisation d'une telle phase est justifiée par l'existence de symptômes (fièvre, signes rhino-pharyngés, signes digestifs), qui n'évoquent encore aucun des grands syndromes de la maladie (anémie hémolytique, thrombopénie, syndrome rénal, syndrome neurologique, hypertension).

Il est, d'autre part, convenu que le jour d'apparition du syndrome hémolytique et urémique est celui où ont été notés, à défaut de valeur chiffrée, l'un quelconque des signes suivants : pâleur, hémorragies cutanées, convulsions, hématurie, oligurie, anurie (Tableau III, colonne 11).

1) La phase de début comporte les symptômes principaux suivants :

- fièvre,
- signes rhino-pharyngés,
- signes digestifs.

La fièvre : elle est notée dans 10 cas, modérée, autour de 38°, (Obs. n° 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14).

Les signes rhino-pharyngés : ils sont notés dans 5 cas, dont une otite (Obs. 1) et quatre rhino-pharyngites ou angines (Obs. 5, 6, 9, 13).

Les signes digestifs sont fréquents : les vomissements sont notés dix fois (Obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 13, 14) ; l'anorexie deux fois (Obs. 4, 7) ; la diarrhée six fois (Obs. 2, 4, 5, 7, 8, 13).

Associée à un tableau clinique souvent mineur fait d'une petite fièvre et de signes digestifs, la pâleur, très intense, frappe souvent déjà les parents, alors que le syndrome hémolytique et urémique n'est découvert que quelques jours plus tard : deux jours après (Obs. 7), quatre jours après (Obs. 10).

2) La durée des signes précurseurs oscille entre 1 et 12 jours avec un maximum autour de 1, 2 et 3 jours.

Dans onze cas, elle est entre 1 et 5 jours ; dans un cas, elle est de 8 jours ; dans deux cas, elle est de 12 jours, mais ces deux cas sont particuliers :

TABLEAU III

SIGNES PRECURSEURS ET SIGNES DE DECOUVERTE DU SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

N º OBS	AGE	DUREE	FIEVRE 38º	SIGNES RHINO-PHARYNGES otite, rhino-pharyngite		SIGNES DIGESTIFS diarrhée, moelena vomissements anorexie				SIGNES DE DECOUVERTE DU SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE	PARTICULARITES ETIOLOGIQUES
				O	R.P.	D	M	V	A		
1 HUB	3 ans ½	12 j	+	+				+		Hématurie, oligurie	au 4ème jour de la phase prodromique, après 3 injections de pénicilline pour otite, éruption morbilliforme + oedème de Quincke
2 SCH	9 mois	3 j				+		+		convulsions, oligurie, urémie	
3 MOU	8 mois	1 j					+	+		convulsions, moelena	au cameroun jusqu'en juin début de la maladie en aout
4 NOU	3 mois	8 j				+		+	+	convulsions oligurie	
5 ALI	6 mois	5 j	+		+	+		+		purpura, hématurie	
6 LEV	9 mois	1 j	+		+			+		pâleur, oligo-anurie	
7 DUM	5mois ½	2 j	+			+			+	pâleur	
8 BLA	5 mois	12 j	+			+				convulsions anémie	au 5ème jour de la phase prodromique 2ème injection de vaccin DT Coq.
9 SIR	7 ans	3 j	+		+					anémie oligurie hématurie, albuminurie	syndrome néphrotique cortico dépendant traité par chloraminophène depuis 10 jours, 6 jours avant SHU: 22 % et 10 % éosinophilie sanguine
10 LIE	7 mois	1 j	+					+		pâleur	
11 DES	9 mois ½	5 j								oligurie hématurie	vaccin DTpolio, 5 jours avant syndrome hémolytique et urémique, pas de phase de début
12 SIC	5 mois	3 j	+				+	+		pâleur, muqueuse rectale hémorragique	
13 DUV	8 mois	4 j	+		+	+		+		anémie, albuminurie	
14 LEG	5 mois	2 j	+					+		anémie, urémie albuminurie, oligurie hémorragies	frère aîné : angine avec éruption 3 jours avant les signes de début du SHU

Dans l'un (Obs. n°1), injection de Pénicilline pour une otite fébrile ; au quatrième jour de l'otite, après la troisième injection, éruption, puis oedème; enfin syndrome hémolytique et urémique huit jours après. Dans l'autre (Obs. n° 8), deuxième injection de vaccin D.T.Coq., alors que depuis 5 jours déjà existait une diarrhée avec fièvre, puis syndrome hémolytique et urémique 7 jours après.

Dans l'observation n° 11 enfin, la phase de début ne comporte aucun symptôme. Le syndrome hémolytique et urémique est survenu après une injection de vaccin D.T.Polio, après une période de latence clinique totale de 5 jours.

II - Phase hémolytique et urémique -

Dans sa phase principale, le syndrome hémolytique et urémique comporte quatre signes cardinaux :

- le syndrome hématologique
- le syndrome rénal
- les modifications de la tension artérielle
- le syndrome neurologique,

et des signes associés.

Après avoir rappelé la fréquence de ces différents syndromes, on les étudiera l'un après l'autre, en examinant de façon systématique leur intensité et leur durée, et en y incluant leurs manifestations secondaires. Les résultats de cette étude analytique seront ensuite regroupés dans une description synthétique de l'évolution de la maladie.

A - Fréquence des principaux syndromes (Tableau IV) -

- l'anémie hémolytique est notée dans les 14 cas.
- la thrombopénie dans 13 cas sur 14, mais dans l'observation 5, les plaquettes n'ont pas été comptées avant le treizième jour.
- l'anurie est notée trois fois.
- l'oligurie 13 fois.
- l'urémie 13 fois; dans l'observation 11,le taux de l'urée s'élève insensiblement au dessus de la normale sans que l'on puisse parler d'une urémie caractérisée,
- l'hématurie et l'albuminurie sont constantes.

A. Anurie,
O. Oligurie,
Ur Urémie,
H. Hématurie,
Alb Albuminurie.

TABLEAU IV - FREQUENCE DES DIFFERENTS SYMPTOMES

N° OBS	ANEMIE HEMOLYTIQUE	THROMBOPENIE	SIGNES RENAUX					SIGNES NEUROLOGIQUES	H.T.A.	FIEVRE		ERUPTIONS	
			A	O	Ur	H	Alb			date apparition	durée en jours	Date	Type
1	+	+		+	+	+	+	+	+	1er 10ème	7	10ème	erythémateuse sur le tronc
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
3	+	+		+	+	+	+	+	+				
4	+	+		+	+	+	+	+					
5	+			+	+	+	+			10ème	1	10ème	maculeuse et érythémateuse sur le tronc
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1er	10	14ème	maculeuse sur le tronc
7	+	+			+	+	+		+	1er 15ème	4 1		
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1er	6		
9	+	+		+	+	+	+		+	1er 30ème	6 1	30ème	maculeuse sur tout le corps
10	+	+		+	+	+	+	+	+	1er	1		
11	+	+		+		+	+		+	6ème	6		
12	+	+		+	+	+	+	+		4ème	4		
13	+	+		+	+	+	+			1er	1		
14	+	+		+	+	+	+	+	+	1er	13		

- des signes neurologiques sont notés dix fois.
- l'hypertension artérielle également dix fois.
- la fièvre est notée douze fois.
- enfin, des éruptions ont été remarquées dans quatre cas.

B - Syndrome hématologique -

1 - Anémie (Tableau V) -

a - degré.

Elle est présente dans tous les cas. Le chiffre minimum est inférieur à 1,5 million de globules rouges dans deux cas (Obs. 1 et 4); dans sept cas, le minimum reste entre 1 600 000 et 1 900 000 (Obs. 2, 3, 5, 6, 9, 10, 13); dans quatre cas le nombre des globules rouges ne descend pas au-dessous de 2 millions (Obs. 7, 8, 11, 12) et, dans un cas, au-dessous de 2 800 000 (Obs. 14).

b - l'anémie est hémolytique comme en témoignent :

les signes de Lyse :

- l'hémoglobinurie recherchée et trouvée dans 6 cas (Obs. 1, 2, 7, 8, 9, 14).

- l'augmentation de la bilirubine cherchée dans 10 cas et trouvée seulement dans 5 cas : dans 3 cas entre 10 et 20 mg. (Obs. 1, 5, 12) ; dans un cas entre 20 et 30 mg. (Obs. 10) ; dans un cas au-dessus de 150 mg. (Obs. 13).

- l'ictère n'est pas signalé habituellement et passe en général inaperçu à cause de l'extrême pâleur.

les signes de régénération :

- la réticulocytose est toujours notée : 4 fois la réticulocytose maxima est entre 2 et 5 % (Obs. 2, 3, 6, 8) ; 8 fois entre 12 et 20 % (Obs. 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14) ; une fois à 23 % (Obs. 13) ; une fois à 45 % (Obs. 1).

On note 7 fois la présence de normoblastes dans le sang périphérique (Obs. 1, 3, 5, 10, 11, 13, 14) ; une moëlle riche (Obs. 1, 2, 10, 11, 13, 14) et érythroblastique (Obs. 1, 2, 10, 11) est également observée.

TABLEAU V - ANEMIE HEMOLYTIQUE

OBS n°	HEMATIES /mm3 en millions		HEMOGLOBINE en g / 100 ml		RETICULOCYTES max.	NORMOBLASTES	Poïkilocytose Anisocytose Polychromatophilie	DEFORMATION DES GLOBULES ROUGES	BILIRUBINE TOTALE en mg/l	HEMOGLOBINURIE	MOELLE Riche Erythroblastique		Nombre de chutes du chiffre des globules rouges	Arrêt Chute Globules Rouges (en jours)	Réparation de l'Anémie (en jours)	HEPATOMEGALIE	SPLENOMEGALIE
	1er chiffre	Min.	1er chiffre	Min.	(en %)	(en %)					R	E					
1	2,4	1,3			45 %	8 %	+	+	18	+	+	+	5	30	60		
2	1,6	1,6			2,3 %			+		+	+	+	3	25	90	+	
3	2,7	1,8		5,5	4,8 %	6 %	+	+		?	?	?	4	60	105		
4	2,4	1,1	6,6	4	20 %					?	?	?	4	60	> 90		
5	2,0	1,7		6	18 %	13 %			15	?	?	?	3	30	> 30	+	
6	2,9	1,9	6,8	4,5	3 %		+			?	?	?	4	45	75	+	
7	2,8	2,1		3,8	12 %		+	+	9	+	?	?	3	25	45	+	
8	3,0	2,2	8,3	6,1	5 %		+	+	3	+	?	?	4	30	90	+	+
9	3,6	1,8	8	7	15 %				6	+++			3	50	> 60	+	
10	1,7	1,7		4,5	15 %	23 %	+	+	29	?	+	+	3	25	> 45	+	
11	2,2	2,1	5,4	5,2	20 %	3 %	+	+	4	?	+	+	3	30	60		
12	3,6	2,3	10	6,7	12 %		+	+	11,5	?	?	?	4	25	50	+	
13	3,4	1,8	8,9	6,1	23 %	2 %	+	+	159	0	+	?	4	40	> 50	+	+
14	2,9	2,8	8,1	6,1	20 %	3 %	+	+	8	+	+	cf. *	4	30	> 30	+	+

* sur le myélogramme : noyaux nus, nucléolés, à chromatine réticulée.

c - Cette anémie hémolytique s'accompagne d'une distorsion érythrocytaire. Cette déformation des hématies, en "cimier de casque", en fer de lance, en coquille d'oeuf, a été notée dix fois (Obs. 1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14) ; dans neuf cas, elle s'associe à une anisocytose, une poïkilocytose, une polychromatophilie (Obs. 1, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14) ; dans dix cas, on note une hépatomégalie (Obs. 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14) ; dans trois, une splénomégalie (Obs. 8, 13, 14).

d - L'anémie est extra-globulaire, extrinsèque comme le montre la courte survie des hématies transfusées. Elle est acquise. Elle n'est pas du type anticorps : des études immunologiques ont été faites dans sept cas ; elles ont toujours été négatives, sauf dans l'observation n° 2 où des agglutinines froides complètes ont été mises en évidence (taux 1/64°).

e - L'évolution se fait par poussées qui vont de trois à cinq :

3 poussées (Obs. 2, 5, 7, 9, 10, 11).
4 poussées (Obs. 3, 4, 6, 8, 12, 13, 14).
5 poussées (Obs. 1).

Celles-ci sont de moins en moins intenses.

La fin de l'hémolyse peut être située au moment où le nombre des globules rouges, cessant de chuter par poussées, commence à remonter définitivement.

La durée de l'hémolyse n'est pas absolument proportionnelle au nombre de poussées : on peut voir beaucoup de poussées survenir en peu de temps (Obs. 1 : 5 poussées en 30 jours), ou moins de poussées survenir en plus de temps (4 poussées en 60 jours : Obs. 3, 4). La durée de l'hémolyse est de 25 jours dans 4 cas (Obs. 2, 7, 10, 12), de 30 jours dans 5 cas (Obs. 1, 5, 8, 11, 14), de 40 à 50 jours dans 3 cas (Obs. 6, 9, 13), de 60 jours dans 2 cas (Obs. 3 et 4).

La durée de réparation de l'anémie n'est évidemment pas absolument parallèle à celle de l'hémolyse. Dans 6 cas, elle est comprise entre 30 et 50 jours, c'est-à-dire qu'elle se prolonge entre 1 mois et 1 mois 1/2 : (Obs. 5, 7, 10, 12, 13, 14) ; dans 4 cas, elle va de 60 à 75 jours, c'est-à-dire qu'elle dure entre 2 mois et 2 mois 1/2 (Obs. 1, 6, 9, 11) ; dans 4 cas, sa durée est supérieure à 3 mois (Obs. 2, 3, 4, 8).

2 - Modifications des globules blancs (Tableau VI) :

Ces modifications, qui n'ont pas en général fait jusqu'ici l'objet d'une étude aussi poussée que celle des globules rouges et des plaquettes, nous ont paru être, dans les formes curables, assez frappantes et surtout assez constantes.

a - Les modifications initiales associent :

- une hyperleucocytose tout au début et une grande variabilité du nombre des globules blancs d'un jour à l'autre :

La numération des globules blancs trois jours de suite, pendant la première semaine montre :

- soit une chute brutale et importante (Obs. 1, 5, 7, 8, 10, 13);
- soit une montée brutale et importante (Obs. 12);
- soit d'importantes variations d'un jour à l'autre autour d'un même chiffre (Obs. 3, 6, 9, 11, 14).

- la présence de formes jeunes, métamyélocytes et myélocytes, dans le sang périphérique :

- métamyélocytes : entre 1 et 2 % (Obs. 1 et 10) ; entre 4 et 5 % (Obs. 7, 8, 12) ; à 9 et 11 % (Obs. 3 et 11).
- myélocytes : entre 5 et 7 % (Obs. 3, 5, 12) ; entre 1 et 3 % (Obs. 1, 6, 8, 10, 13).

b - ultérieurement survient une leucopénie, que nous avons observée dans 12 cas sur 14, les dossiers des deux derniers cas n'étant pas assez complets pour permettre cette étude. Dans deux cas, la leucopénie est entre 6.400 et 6.000 (Obs. 6 et 14) ; dans 4 cas, entre 5.000 et 5.200 (Obs. 3, 5, 10, 12) ; dans deux cas, entre 4.200 et 4.000 (Obs. 11 et 8) ; dans 4 cas, entre 3.600 et 3.000 (Obs. 1, 7, 9, 13).

Elle semble évoluer par poussées : 3 poussées dans 3 cas (Obs. 1, 11, 13), 2 poussées dans 3 cas (Obs. 7, 8, 9) ; une seule poussée dans 6 cas (Obs. 3, 5, 6, 10, 12, 14).

c - Une troisième particularité est l'existence d'une éosinophilie :

TABLEAU VI - MODIFICATIONS DES GLOBULES BLANCS

N° OBS	AGE	VARIATIONS LEUCOCYTAIRES INITIALES					LEUCOPENIE SECONDAIRE			EOSINOPHILIE	
		Variation leucocytaire 3 j de suite pdt la 1° semaine leucocytes/mm3 en milliers			Formes jeunes		Leucopénie la + basse	Nombre de Poussées	Jours	Eosinophilie	Jours
		1° j	2° j	3° j	Meta Myelocytes	Myelocytes					
1	3ans ½	26,4	11,6	9,4	1%	1%	3	3	7° - 24° 34°	24% - 8% 10%	7° - 30° 75°
2	9 m ½										
3	8 m	27,6	30,6	25,8	9%	5%	5,6	1	60°	5% - 11%	4° - 60°
4	3 m										
5	6 m ½	16,7	15,7	9,9		7%	5,2	1	30°	5%	5°
6	9 m	18,2	20,2	14,2		2%	6,4	1	20°	5% - 10%	25° - 30°
7	5 m ½	23,7	15,2	6,4	5%		3,4	2	7° - 30°	2% - 4%	1° -.70°
8	5 m	25,6	24,4	6,2	5%	1%	4	2	9° - 30°	6% - 7%	7° - 30°
9	7ans	5,6	7,6	5,6	4%		3,6	2	5° - 70°	22% - 10% 4% - 5%	6j avant 3 j avant 2° - 70°
10	7 m	43	33	12	2%	3%	5,8	1	30°	5%-6%-7%	9°-15°-16°
11	9 m ½	16,6	8,8	14	11%		4,2	3	5° - 12° 45°	4%	5°
12	5 m	19,6	25,9	88,2	5%	5%	5,6	1	30°	4%	4°
13	8 m	8,2	9,8	4		2%	3	3	13° - 30° 45°	10% - 16%	30° -40°
14	5 m	16	28	16,4			6	1	15°	4%	30°

- particulière dans l'observation n° 9, qui a présenté un syndrome hémolytique et urémique en cours d'hospitalisation et de traitement (Chloraminophène) pour une rechute de syndrome néphrotique, et où l'étude des formules sanguines permet de retrouver, alors qu'il existait cliniquement une angine avec fièvre, une éosinophilie à 22 % 6 jours avant et à 10 % 3 jours avant.

- assez importante dans certaines observations : 24 % (Obs. 1), 16% (Obs. 13), entre 10 et 11 % (Obs. 3 et 6), entre 6 et 7 % (Obs. 8 et 10), soit une éosinophilie importante dans 7 cas sur 14. Cette éosinophilie paraît, dans certains cas, évoluer par poussées, ou, tout au moins, disparaître puis réapparaître.

En outre on observe une monocytose modérée.

d - La recherche d'anticorps anti-leucocytes a été faite quatre fois (Obs. 2, 7, 9, 13) a été négative.

3 - Syndrome hémorragique :

a - Les manifestations cliniques (Tableau VII) :

Elles n'ont pas été retrouvées dans les deux observations apparemmeny les plus bénignes cliniquement Dans les douze autres cas :

- la date d'apparition n'est pas toujours aussi précoce que la pâleur ; en effet, le syndrome hémorragique est noté : dans 3 cas seulement, dès le début du syndrome hémolytique et urémique (Obs. 5, 9, 14), dans 2 cas, le troisième jour (Obs. 3, 12); dans 3 cas, les cinquième et sixième jours (Obs. 2, 7, 8); dans 3 cas, les huitième, neuvième et dixième jours (Obs. 6, 10, 4); dans 1 cas, les huitième et vingtième jours (Obs. 1).

- nature des manifestations : il s'agit de moelena dans 3 cas (Obs. 1, 2, 3), d'hématomes dans 4 cas (Obs. 4, 5, 9, 12), de pétéchies dans 8 cas (Obs. 1, 2, 3, 7, 9, 10, 12, 14), d'ecchymoses dans 7 cas (Obs. 2, 4, 6, 7, 8, 10, 14).

- degré des manifestations hémorragiques : Dans 1 cas (Obs. 2), il y a eu trois manifestations associées ; dans 8 cas, deux manifestations associées (Obs. 1, 3, 4, 7, 9, 10, 12, 14) ; dans 3 cas, il n'y a eu qu'un seul type d'atteinte hémorragique clinique (Obs. 5, 6, 8).

TABLEAU VII - SYNDROME HEMORRAGIQUE

N° OBS	SIGNES CLINIQUES						THROMBOPENIE						
	Date de découverte (en jours) *	TYPE Moelena M	Pétéchies P	Hématomes Ecchymoses H	E	Durée en jours	PREMIERE POUSSEE Date de découverte (en jours) *	PLAQUETTES 1er chiffre en milliers	chiffre min. en milliers	Durée 1ère poussée (en jours)	DEUXIEME POUSSEE Date de découverte (en jours)	Plaquettes (chiffre en milliers)	Durée en jours
1	8 et 20	+	+			?	20 ème	104,0	104				
2	6	+	+		+	7		52,0	50,0	60			
3	3	+	+			3	4 ème	16,0	14,0	6			
4	10			+	+	5	2 ème	80,0	80,0	8			
5	1			+		6		205 le 6ème jour					
6	8				+	3	8 ème	85,0	85,0	14	38	140	2
7	5			+	+	3	3 ème	30,0	13,0	10			
8	5				+	3	4 ème	95,0	95,0	3			
9	1			+		3	2 ème	46,0	28,0	4	20	144	4
10	9			+	+	?	8 ème	140,0	120,0	4	15	120	6
11	0						5 ème	135,0	134,0	1			
12	3			+	+	4	3 ème	30,0	30,0	7	13	100,0	20
13	0						5 ème	120,0	120,0	1			
14	1				+	7	2 ème	40,0	14,0	7	16	145,0	1

*par rapport au début du syndrome hémolytique et urémique

- La durée de ces symptômes cliniques est courte puisqu'elle va de 3 à 7 jours.

b - Modifications des plaquettes (Tableau VII) :

Tout chiffre inférieur à 150 000 plaquettes est considéré comme une thrombopénie.

- Fréquence :

La thrombopénie est un signe plus constant que les signes cliniques hémorragiques. En effet, elle est notée dans 13 cas sur 14; et dans le seul cas où elle n'a pas été notée, les plaquettes n'ont été comptées qu'au sixième jour, alors qu'il existait des signes hémorragiques pendant les six premiers jours. Toutefois, une réserve peut être faite en ce qui concerne l'observation n° 1, où la thrombopénie est trouvée au vingtième jour seulement, avec un nombre de plaquettes à 104 000, situé entre deux chiffres beaucoup plus élevés (neuf jours avant, ce nombre est de 186 000; six jours après de 160 000). Néanmoins, ce chiffre plus bas et tardif est contemporain, d'une part, de symptômes hémorragiques cliniques, d'autre part, d'une nouvelle poussée d'anémie hémolytique et nous pensons qu'il est le reflet d'une thrombopénie véritable.

Les deux cas (Obs. 11, 13), chez qui n'avaient pas été notées de manifestations cliniques, ont une thrombopénie modérée, autour de 120 000.

- Date d'apparition : sauf dans l'observation n° 1, la thrombopénie est, en général, découverte entre le deuxième et le huitième jour.

- Degré : la thrombopénie minima est :

dans 4 cas, entre 130 000 et 100 000 (Obs. 1, 10, 11, 13);
dans 4 cas, entre 50 000 et 100 000 (Obs. 2, 4, 6, 8);
dans 5 cas, le taux des plaquettes est très abaissé : 3 fois autour de 15 000 et 2 fois autour de 30 000 (Obs. 3, 7, 9, 12, 14).

Il n'existe, en général, qu'une corrélation relative entre les signes cliniques et la thrombopénie et souvent, le caractère minime des manifestations hémorragiques surprend en regard de l'intensité de la thrombopénie.

- durée :

Si les signes cliniques sont peu prolongés, la thrombopénie est, en général, plus durable :

. 60 jours dans 1 cas (Obs. 2).
. 10 à 14 jours dans 4 cas (Obs. 6, 7, 11, 13).
. 6 à 9 jours dans 4 cas (Obs. 3, 4, 12, 14).
. 1 à 4 jours dans 5 cas (Obs. 8, 9, 10, 11, 13).

Dans les cas où la thrombopénie semblait de courte durée, une seconde poussée se produit :

. entre le treizième et le vingtième jour (Obs. 9, 10, 12, 14).
. au trente huitième jour (Obs. 6).

Cette seconde poussée a une durée variable qui va de 1 (Obs. 14) à 20 jours (Obs. 12).

- Des anticorps anti-plaquettes ont été cherchés dans quatre cas et n'ont pas été trouvés (Obs. 2, 7, 9, 13).

c - L'étude de l'hémostase (Tableau VIII) :

Cette étude a été faite chez 11 malades, mais elle n'a pas été concertée à l'avance : d'une part, les mêmes études n'ont pas été faites chez chaque malade et d'autre part, elles n'ont pas été faites au même moment de la maladie. Pour cette raison nous avons classé les malades selon que l'hémostase a été étudiée au début (2ème et 3ème jours), un peu plus tard (6ème au 10ème jours), un mois plus tard. Pour les malades traités par l'Héparine, l'étude de l'hémostase a été faite avant ce traitement, sauf dans un cas signalé ci-dessous.

1) Les études du début (2ème et 3ème jours) ont été faites dans 5 observations. Elles ont fait apparaître :

- des anomalies liées à la thrombopénie :

. temps de saignement supérieur à 15 minutes dans un cas (Obs. 12),

. diminution de la rétraction du caillot dans trois observations (Obs. 3, 9, 12).

TABLEAU VIII - ETUDE HEMOSTASE

N° OBS	DATE en jours	TEMPS DE SAIGNEMENT	TAUX DE PLAQUETTES	RETRACTION CAILLOT en %	PROTHROMBINE RESIDUELLE en %	CONSOMMATION PROTHROMBINE en %	TEMPS COAGULATION GLOBAL	TEMPS HOWEL	TOLERANCE HEPARINE 0,3 M	0,3 T	0,7 M	0,7 T	1 M	1 T	TEMPS QUICK en %	TEMPS PROTHROMBINE en %	TEMPS PROCONVERTINE en %	TEMPS PROACCELERINE en %	FIBRINOGENE en g/l	TEMPS THROMBINE M	TEMPS THROMBINE T	FACTEUR STABILISANT DE LA FIBRINE	FIBRINOLYSE
2ème au 4ème JOUR																							
2 SCH	3°		52,0						2'30	2'	12'	12'											
3 MOV	2°		< 10,0	↘											100								0
9 SIR	3°								3'	2'			14'30	9'	100								
	4°		30,0	26	42	58		2'	1'30						70	100	> 100	> 100				nl	0
12 SIC	2°	> 15'	17,0	↘		m 42" t 32"	5' 5"		3'7	3'6	7'30	6'15	12'30	11'30	54	60	72	100	4	27"5	18"5		
14 LEG	2°																		3.40				
	3°								7'	5'15	12'30	11'			m 17" t 13"5	72	83	54	4.10				
	4°						2'																
6ème au 10ème JOUR																							
10 LIE	6°		120,0				9'14"		2'	4'	6'30	8'30	9'30	14'	14"5	13" 64	88	100					
	9°																		3.10				
13 DUV	8°		250,0	21	30	70		1'45	1'30						50	100	82	90		19"	14"	↘	0
11 DES	9°		235,0	21	33	5'		1'30	1'30		7'30	8'45	12'	12'45	83	84	87	> 100				N	0
1 MOIS APRES																							
5 ALI	26°	2'	485,0	N		45"	7'		3'45	3'30	7'30	6'30	13'30	11'	50	80	86	100	2.90	26"	17"5		
6 LEV	33°	3'30	572,0	N		> 1'			3'15	3'30	7'	6'	11'45	10'	100	> 100	100	> 100		24"5	16"5		
7 DVM	20°		250,0	N	< 10	> 79		1'30	1'30						100	89	72	100				N	0
9 SIR	30°		140,0	35	41	59		1'30	1'30						100	100	94	100				↘	0
14 LEG	30°	1'30	497,0	N		> 1'	5' 7'		3'45	3'30	7'15	6'30	12"	10'15	54	76	62	68	2.25	23"5	17"5		
2 SCH	60°	3'30	395,0				6'				7'30	8'45	12'	12'45	100	> 100			3.5	21"	19"		

. augmentation de la prothrombine résiduelle à 42 % dans 1 observation (Obs. 9).

. diminution de la consommation de prothrombine dans 2 cas (Obs. 9, 12).

- L'étude du temps de coagulation faite par temps de coagulation global, temps de Howell, test de tolérance à l'héparine, montre :

. au 2ème jour un temps de coagulation de 5 minutes identique à celui du témoin, une tolérance à l'héparine normale (Obs. 12).

. au 3ème jour, trois cas avec tolérance à l'héparine normale (Obs. 2, 9, 14).

. au 4ème jour, un temps de coagulation à 2 minutes (Obs. 14) alors que le malade était déjà sous héparine; un temps de Howell normal (Obs. 9).

L'étude des éléments du complexe prothrombique est résumée dans le tableau VIII et montre un temps de Quick abaissé dans trois cas et de valeur normale dans deux cas.

Le fibrinogène a été dosé trois fois :

- 2 fois dans la même observation, deux jours de suite (Obs. 14); on note le deuxième jour un taux à 3,40 g/l., le troisième jour un taux à 4,10 g/l.;

- 1 fois, au deuxième jour (Obs. 12) où il est à 4 g./l.

Le facteur stabilisant de la fibrine a été dosé une fois (Obs. 9) et trouvé normal.

Une fibrinolyse a été cherchée deux fois, aux 2ème et 4ème jours (Obs. 3, 4), et n'a pas été trouvée.

2) Les études du 6ème au 10ème jour ont été faites dans trois cas (Obs. 10, 11, 13).

- Les conséquences de la thrombopénie sont toujours marquées :

. diminution de la rétraction du caillot,

. augmentation de la prothrombine résiduelle,

. consommation de prothrombine : une fois normale, une fois encore diminuée.

- Le temps de coagulation est trouvé à 9 minutes au lieu de 14 minutes dans l'observation n° 10, au 6ème jour, avec un test de tolérance à l'héparine montrant des taux inférieurs à ceux du témoin ; le temps de Howell est deux fois normal au 8ème et au 9ème jour (Obs. 3, 11).

La tolérance à l'héparine est à des taux un peu inférieurs à ceux du témoin au 9ème jour (Obs. 11).

L'étude des éléments du complexe prothrombique montre un discret abaissement du temps de Quick dans trois cas.

Le fibrinogène a été dosé une fois, un jour après le début du traitement par l'héparine (Obs. 10) et a été trouvé à 3,10 g/l.

Le facteur stabilisant de la fibrine a été dosé deux fois : il a été trouvé une fois normal (Obs. 11), une fois un peu diminué (Obs. 13).

Une fibrinolyse a été cherchée 2 fois (Obs. 13, 11), et n'a pas été trouvée.

3) Les études effectuées un mois après font apparaître une réparation des anomalies dues à la thrombopénie. L'étude du temps de coagulation et des éléments du complexe prothrombique est normale.

Le fibrinogène a été dosé 3 fois (Obs. 5, 14, 2) et a été trouvé à 2,9 g/l., 2,25 g/l., 3,5 g/l.

Le facteur stabilisant de la fibrine a été dosé deux fois et trouvé une fois normal, une fois un peu abaissé.

Une fibrinolyse a été cherchée deux fois et n'a pas été trouvée.

*

Ainsi, cette étude menée trop tardivement et d'une façon fragmentaire et peu homogène, ne montre, en dehors des anomalies secondaires à la thrombopénie et déjà connues, aucune anomalie remarquable si ce n'est deux temps de coagulation globaux raccourcis au quatrième et au sixième jour chez deux malades (Obs. 10 et 14), et quelques modifications des éléments du complexe prothrombique.

C - Le syndrome rénal (voir Tableau IX) :

1 - Date de survenue :

Dans huit cas (Obs. 1, 2, 5, 6, 9, 11, 13, 14), la néphropathie, comme l'anémie hémolytique, a été notée le premier jour.

Dans trois cas (Obs. 3, 4, 12), les signes rénaux ont été découverts le lendemain de la mise en évidence de l'anémie hémolytique.

Dans deux cas (Obs. 7, 8), la néphropathie n'a été découverte que le 3ème jour.

Dans un cas (Obs. 10), elle n'a été découverte que le sixième jour.

Parmi les symptômes de découverte, l'hématurie est notée 8 fois (Obs. 1, 3, 5, 8, 9, 11, 12, 14), l'oligurie est notée 6 fois (Obs. 1, 2, 3, 4, 9, 14), l'albuminurie est notée 5 fois (Obs. 4, 7, 8, 13, 14), l'urémie est notée 5 fois (Obs. 2, 7, 8, 10, 14), l'anurie est notée 2 fois (Obs. 6, 8).

Quelques remarques s'imposent à propos de l'observation n° 13 qui constitue une observation privilégiée. En effet, il s'agit d'un cas d'apparence assez bénigne cliniquement, l'hospitalisation ayant été décidée en vue de pratiquer une coproculture en raison d'une diarrhée. Quatre jours après le début de la diarrhée, on trouve, en même temps, une anémie hémolytique modérée à 3 400 000 et une albuminurie non chiffrée, évaluée en croix. Deux jours après, l'hématurie est cherchée, mais n'est pas encore trouvée. Il y a 390 hématies/minute au compte d'Addis. Le taux d'urée est de 0,80 g/l.

Ce n'est que deux jours après, c'est-à-dire quatre jours après la découverte de l'anémie hémolytique et de l'albuminurie que l'on note la présence de sang dans les urines, en même temps que l'anémie hémolytique s'accentue à 2 400 000. Une thrombopénie à 120 000 est alors découverte. L'albuminurie est chiffrée pour la première fois : 5,50 g/l. (1,30 g/24 heures).

L'étude de cette observation permet de dire, sans pouvoir aller plus loin, que les deux signes les plus précoces sont l'anémie hémolytique et l'albuminurie ; l'urémie et l'hématurie sont apparemment secondaires. Les plaquettes ont été comptées trop tard pour que l'on puisse se prononcer sur la date de survenue de la thrombopénie par rapport à celle de l'anémie hémolytique et de l'albuminurie.

TABLEAU IX

SYNDROME RENAL

T. IX '

Obs. N°	Date de Découverte (1) (en jours)	Symptomes initiaux	ANURIE	OLIGURIE		OEDEMES	HEMOGLOBINURIE
			Durée en jours	en ml/Kg /24 h	Durée en Jours		
1	1	Oligurie Hématurie		16 → 40	18	0	+
2	1	Oligurie Urémie	3	10 → 15	12	+	+
3	2	Oligurie Hématurie		10 → 30	12	±	?
4	2	Oligurie Albuminurie		8 → 23	16	+	?
5	1	Hématurie		18 → 35	12	0	?
6	1	Anurie	5	22 → 36	10	++	?
7	3	Urémie Albuminurie				0	+
8	3	Urémie Albuminurie Anurie Hématurie	4	8 → 40	10	++	+
9	1	Hématurie Oligurie		3 → 40	7	+	+++
10	6	Urémie		18 → 37	6	0	?
11	1	Hématurie		20 - 30	9	0	?
12	2	Hématurie		7 → 40	7	±	?
13	1	Albuminurie				0	0
14	1	Hématurie Albuminurie Oligurie Urémie		7 → 40	12	+	+

Légende : (1) par rapport au début du syndrome hémolytique et urémique

TABLEAU IX - SYNDROME RENAL

HEMATURIE			ALBUMINURIE			UREMIE			UREE URINAIRE	Na plasmatique en mEq/l	Na urinaire en mEq/24 h	K plasmatique en mEq/l	Cl plasmatique en mEq / l	PROTIDEMIE	LIPIDES CHOLESTEROL		GLYCO-SURIE	ACIDES AMINES	FONCTIONS RENALES		
macro-scopique	micro-scopique (2)	Durée (en jours)	Maxima g/l	Maxima g/24 h	Durée (en jours)	1er chiffre	Max.	Durée (en jours)	g/l	(3)	(4)	(3)	(3)	g/l (3)	L	C		(5)	Recul (en mois)	Clearance Créatinine en ml/min/ 1,73 m2	Concentration max. des urines
+	+	60	2,6	1,4	>2 ans	3,4	3,8	30	9	126	13	3,2	76	55	?	?	0		18 24	41	1016 1029
	6 Millions Hem/m	16	4	0,6	<60	2,5	4,4	30	10,3	130	41	3,3	93	72	?	?	?	?	3	50	1025
+	+	90	5,3	1	30	0,9	2,2	21	6,6	127	2,2	2,4	90	58	?	?	+	?	1 24	63	1015 1027
	+	8	12,5	1,4	45	2,1	3,2	45				3,3	101		?	?	?	?			
	300-400 Hem/chp	9	2,1	0,7	>30	2,2	3,1	20	13,7	135	5	4	97	64	17	2,2	+	nle	1 2 7	52 34	1012 1025 1021
+		30	5,2		90	2,9	3,2	20		111		5,7	75	36	15		+	nle	1 12	50 28	1010 1022
	700.000 Hem/m	14	4,7		21	2,2	2,2	20		136		3,6	102	55	nl	nl	0	?	1		1018
	621.000 Hem/m	10	4,2	0,2	24	1,7	1,8	10	7,2	126 135		3,2	85	43	12	1,8	?	?			
+		50	7,4	5,1	90	2,2	3	40	25	128	12	3,5	96	41	27	6	+	nle	3 24	93 107	1028 1030
+	19500 Hem / m	14	12	3	30	0,66	0,66	10	18	122	8	2,8	100	57	?	?	+	?	1	38	
+	50000 Hem / m	45	3,7	1,2	30	0,40	0,45	0	15	135	17	3,9	97	61	?	?	0	?	1	69	
+		<15	15,25	1,7	50	1,57	2,6	13	6,2	126	9	4	92	60	?	?	+	nle	1 2	45 23	1016 1012
+	8800 Hem / m	<13	5,5	1,3	45	0,8	0,8	10	12,5			4,6	99	57	nl	nl	0	nle			
+	55 Hem/chp	<12	18	1,8	>30	1,6	2,4	11	7	123	3	4,1	96	40	?	?	?	?	1		1018

(2) l'Hématurie microscopique est exprimée "par champ" ou en "hématies minute"

(3) ce chiffre correspond au chiffre plasmatique le plus bas ; les chiffres plasmatiques portant, en haut de colonne, la légende (3) correspondent à des jours différents

(4) ce chiffre correspond au jour où le chiffre plasmatique était le plus bas

(5) chromatographie des acides aminés urinaires.

2 - Caractéristiques de la néphropathie :

a - La diurèse et les oedèmes :

Dans notre série, il y a trois anuries (Obs. 2, 6, 8), qui ont duré respectivement 3 jours (Obs. 2), 4 jours (Obs. 8), 5 jours (Obs. 6).

Les circonstances d'apparition de ces trois anuries sont particulières :

Dans l'observation n° 2, l'anurie a été constatée peu après une défaillance cardiaque avec tension artérielle à 17, oedème pulmonaire et expectoration mousseuse et sanglante.

Dans l'observation n° 8, l'enfant, à cause de la diarrhée du début, a été réhydraté de façon importante avec du sérum glucosé et du sérum physiologique, au point qu'il a fait pendant la nuit des convulsions sous perfusion qui ont cessé dès l'arrêt de la perfusion. Il s'est ensuite trouvé très oedématié, et la diurèse s'est réduite. Dès qu'un régime adapté a été instauré, les oedèmes ont immédiatement fondu et la diurèse a repris.

Dans l'observation n° 6, l'enfant, à cause des vomissement fébriles de la phase de début, a été réhydratée de façon très importante pendant quatre jours consécutifs, pendant lesquels la diurèse s'est arrêtée et des convulsions sont survenues. A l'arrivée à l'hôpital, l'enfant présentait des oedèmes importants et son ionogramme plasmatique montrait une hypochlorémie à 80 mEq/l. et une hyponatrémie à 119 mEq/l.

Si l'anurie a été trouvée dans trois observations seulement, et encore, dans des conditions qui ont probablement largement favorisé, sinon provoqué, sa survenue, l'oligurie par contre est presque constante puisqu'elle a été notée dans 12 cas sur 14, la diurèse ayant toujours été sensiblement normale dans les observations 7 et 13.

Pour étudier l'oligurie, un chiffre moyen a été calculé, compris entre le chiffre de diurèse le plus bas et le chiffre de diurèse le plus proche de la normale (ce dernier chiffre étant fixé à 40 ml/kg). L'oligurie est définie par un chiffre moyen qui reste toujours inférieur à 30 ml/Kg.

Dans les trois observations précédemment étudiées, à l'anurie fait suite l'oligurie. Elle est la plus marquée dans l'observation n° 2, puisqu'elle dure 12 jours à un chiffre moyen de 12,5 ml/kg. Elle est moins marquée dans

les deux autres observations où elle dure respectivement 10 jours à un chiffre moyen de 24 ml/kg. dans l'observation n° 9, et 9 jours à 29 ml/kg dans l'observation n° 6 (Tableau IX).

L'étude des 9 formes oliguriques restantes faite en tenant compte, d'une part, de la durée de l'oligurie, d'autre part du chiffre moyen défini plus haut, permet un classement par ordre de gravité décroissante des formes oliguriques en quatre catégories :

- Observations n° 4 et 1 où l'oligurie a surtout été très prolongée (16 et 18 jours), avec des taux respectifs moyens de 15,5 et 28 ml/kg.

- Observations n° 3, 14 et 5 où l'oligurie a duré 12 jours et était marquée (à 20, 24 et 26,5 ml/kg.).

- Observations n° 9, 11 et 12, où l'oligurie était à peu près de la même intensité, entre 21 et 25 ml/kg, mais plus brève (6 à 9 jours).

- Enfin observation n° 10, où l'oligurie a été peu marquée (27,5 ml/kg. pendant 6 jours).

Des oedèmes ont été notés dans sept cas, marqués dans les trois formes anuriques, modérés dans quatre formes oliguriques (Obs. 3, 4, 12, 14).

b - L'hématurie :

Une hématurie macroscopique a été constatée neuf fois (Obs. 1, 3, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Six fois elle constituait le symptôme de découverte du syndrome rénal. Mais, comme nous l'avons dit plus haut (Cf.1, date de survenue du syndrome rénal), à propos de l'observation n° 13, l'hématurie, si elle est un des symptômes les plus démonstratifs cliniquement, n'est peut-être pas le symptôme le plus précoce.

Faisant suite à l'hématurie macroscopique, une hématurie microscopique a été notée six fois : non chiffrée dans les observations N° 1 et 3, elle atteint 195 000 hématies/minute dans l'observation n° 10, 500 000 hématies/minute dans l'observation n° 11, 8 800 hématies/minute dans l'observation n° 13, 55 hématies par champ dans l'observation n° 14.

Dans tous les cas, l'hématurie est un symptôme constamment retrouvé, et, en l'absence d'hématurie macroscopique, une hématurie microscopique a toujours été observée : 6 millions d'hématies/minute dans l'observation n° 2,

non chiffrée dans l'observation n° 4, 300 à 400 hématies par champ dans l'observation n° 5, 700 000 hématies/minute dans l'observation n° 7, 621 000 hématies/minute dans l'observation n° 8.

c - L'albuminurie et le syndrome néphrotique :

L'albuminurie, quoique ne figurant pas comme un syndrome initial dans de nombreux cas, probablement parce que c'est un symptôme auquel il faut penser et qu'il faut rechercher, est peut-être un signe très précoce (voir observation n° 13). C'est en tout cas un signe constant.

On connait le chiffre maximum par 24 heures dans 12 cas :

- dans deux cas : il est élevé, une fois à 5,1 g/24heures (Obs. n° 9), cette valeur élevée étant peut-être due aux antécédents de syndrome néphrotique cortico-dépendant présentés par cette malade ; une fois à 3 g/ 24 heures (Obs. n° 10).

- dans deux cas : il est entre 1,5 et 2 g/24 heures (Obs. 12 et 14).

- dans cinq cas : il est entre 1 et 1,5 g/24 heures (Obs. 1, 3, 4, 11, 13).

- dans trois cas : il est entre 0,2 et 1 g/24 heures (Obs. 2, 5, 8).

Dans deux cas, le chiffre par 24 heures n'est pas connu et on possède seulement le chiffre maximum par litre qui est respectivement de 5,2 et 4,7 g/l. (Obs. 6, 7).

Le syndrome néphrotique.

La protidémie a été dosée 13 fois. Sept fois, elle est au-dessus de 55 g/l. et comprise entre 57 et 72 g./l. (Obs. 2, 5, 11, 12, 3, 10, 13). Six fois elle est à 55 g/l. ou au-dessous (Obs. 7, 1, 8, 9, 14, 6).

Les lipides ont été trouvés augmentés 4 fois, au taux de 12 g/l. (Obs. n° 8), 15 g/l. (Obs. n° 6), 17 g/l. (Obs. n° 5) et 27 g/l. (Obs. n° 9).

Le cholestérol a été trouvé un peu augmenté trois fois seulement, au taux de 1,8 g/l. (Obs. n° 8), 2,2 g/l. (Obs. n° 5, et 6 g/l. (Obs. n° 9).

En résumé nous trouvons sur 14 cas :

- trois syndromes néphrotiques biologiques complets :

Obs. n° 6 : protidémie 36 g/l., lipides 15 g/l.;

Obs. n° 8 : protidémie 43 g/l., lipides 12 g/l., cholestérol 1,8 g/l.;

Obs. n° 9 : protidémie 41 g/l., lipides 27 g/l., cholestérol 6 g/l.

- et trois hypoprotidémies :

Obs. n° 1 : 55 g/l.,

Obs. n° 7 : 55 g/l.,

Obs. n° 14 : 40 g/l.

d - Urémie et urée urinaire :

Jusque là considérée comme un symptôme constant, l'urémie est absente dans une observation et, dans deux cas, l'urée sanguine s'élève à peine.

Dans un seul cas, l'urémie maxima dépasse 4 g/l. (Obs. n° 2) ; dans cinq cas, elle est comprise entre 3 et 4 g/l. (Obs. 9, 5, 4, 6, 1) ; dans quatre cas, elle est entre 2 et 3 g/l. (Obs. 3, 7, 14, 12) ; dans un cas entre 1 et 2 g/l. (Obs. n° 8) ; enfin dans deux cas, elle est inférieure à 1 g/l., au taux respectivement de 0,80 g/l. et 0,66 g/l. (Obs. 13 et 10).

L'urée urinaire en g/l. a été mesurée 11 fois. Dans un cas, elle est supérieure à 20 g/l. (Obs. n° 9) ; dans cinq cas, elle est entre 10 et 20 g/l. (Obs. 2, 5, 10, 11, 13) ; dans cinq cas, elle est entre 6 et 10 g/l. (Obs. 1, 3, 8, 12, 14).

3 - Modifications électrolytiques :

Le sodium plasmatique a été étudié douze fois. L'étude du chiffre le plus bas montre : trois fois un chiffre de 135 mEq/l. (Obs. 5, 7, 11) ; six fois un chiffre un peu abaissé entre 126 et 130 mEq/l. (Obs. 2, 9, 3, 8, 12, 1) ; trois fois une hyponatrémie franche à 122, 123 et 111 mEq/l. (Obs. 10, 14, 6). Cette hyponatrémie survient sans déshydratation.

L'étude du sodium urinaire dosé onze fois le même jour que le sodium plasmatique le plus bas, permet de constater dans six observations un déséquilibre entre une hyponatrémie souvent importante et le maintien de l'élimination urinaire du sodium dans six observations (Obs. 1, 2, 8, 9, 10, 12).

Le potassium plasmatique a été dosé dans les quatorze observations. L'étude du chiffre le plus bas le montre une fois anormalement élevé à 5,7 mEq/l., mais c'est dans l'une des formes passagèrement anuriques (Obs. n° 6) ; une fois, normal à 4,6 mEq/l. (Obs. n° 13) ; quatre fois, un peu abaissé à 4 mEq/l. (Obs. 5, 11, 12, 14) ; six fois, sensiblement abaissé entre 3,2 et 3,6 (Obs. 1, 2, 4, 7, 8, 9) ; deux fois, très nettement abaissé à 2,4 et 2,8 (Obs. 3, 10).

Le Chlore plasmatique a été dosé dans les quatorze observations. Son taux le plus bas est quatre fois normal entre 99 et 102 mEq/l. (Obs. 4, 7, 10, 13) ; sept fois, modérément abaissé entre 97 et 90 mEq/l. (Obs. 5, 11, 9, 14, 2, 12, 3) ; enfin dans trois cas, franchement abaissé à 85, 76 et 75 mEq/l. (Obs. 8, 1, 6).

4 - Fonctions tubulaires :

Une glucosurie a été cherchée 10 fois et trouvée 6 fois. Il n'y a pas eu d'étude concomitante du cycle glycémique.

Une chromatographie des acides aminés a été effectuée cinq fois ; elle était normale.

5 - Evolution :

a - Immédiate :

La durée de l'anurie et de l'oligurie a été examinée ci-dessus.

La durée de l'hématurie est dans deux cas supérieure ou égale à 60 jours (Obs. 1 et 3) ; dans trois cas, comprise entre 30 et 50 jours (Obs. 6, 9, 11) ; dans six cas, entre 12 et 16 jours (Obs. 2, 7, 10, 12, 13, 14), dans trois cas, plus brève, entre 8 et 9 jours (Obs. 4, 5, 9).

La durée de l'albuminurie est prolongée, supérieure à 2 ans dans l'observation n° 1, égale à 90 jours dans deux cas (Obs. 6 et 9) ; entre 30 et 60 jours dans neuf cas (Obs. 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14) ; entre 10 et 25 jours dans deux cas (Obs. 7, 8).

L'urémie dure 30 à 45 jours dans quatre cas (Obs. 1, 2, 4, 9) ; 20 à 21 jours dans quatre cas (Obs. 3, 5, 6, 7) ; 10 à 13 jours dans cinq cas (Obs. 8, 10, 12, 13, 14).

b - Ultérieure :

L'évolution ultérieure peut être suivie grâce à l'étude de la clearance glomérulaire de la créatinine et du pouvoir maximum de concentration qui a été effectuée à des dates plus ou moins éloignées de l'épisode aigu.

Cette étude, qui a été faite dans tous les cas sauf trois, (Obs. 4, 8, 13), montre que, dans le mois, ou dans les quelques mois, qui suivent, les fonctions rénales sont toujours perturbées avec une baisse de la clearance glomérulaire (Obs. 2, 6, 10, 11, 12) et une baisse du pouvoir de concentration maxima du rein qui oscille entre 1012 et 1018 (Obs. 3, 5, 6, 7, 12, 14).

Ensuite, les fonctions rénales s'améliorent lentement. Dans deux observations, elles sont encore perturbées, l'une après 7 mois (concentration maxima 1021) (Obs. n° 5), l'autre après 1 an (concentration maxima 1022,)(Obs. n° 6). Dans deux autres observations, ces fonctions redeviennent normales au bout de 2 ans (Obs. n° 1 et 3).

Le retour du pouvoir de concentration à un taux normal semble avoir été spécialement rapide dans l'observation n° 9, où il est achevé au bout de 12 mois, alors que paradoxalement il s'agit d'une malade présentant antérieurement une autre maladie rénale (syndrome néphrotique cortico-dépendant).

D - La tension artérielle (Tableau X)

Les variations tensionnelles sont fréquentes :

1 - Dans un cas (Obs. n° 1), un collapsus brutal apparaît en cours d'exsanguino-transfusion et peut être corrigé.

2 - Une hypertension artérielle est notée dans 10 cas sur 14.

a - Au cours de l'épisode aigu, on note trois franches élévations et sept élévations modérées.

1°) Les trois élévations franches sont les suivantes :

- à 16-17 de maxima pendant cinq jours, chez un enfant de 9 mois, entraînant une défaillance cardiaque avec oedème pulmonaire et mousse sanglante aux lèvres (Obs. n° 2) ;

- à 16-17 de maxima, chez une enfant de 7 ans, cette hypertension, à la différence des autres signes du syndrome hémolytique et urémique, persis-

TABLEAU X - HYPERTENSION ARTERIELLE

OBS. N°	AGE	AU COURS DE L'EPISODE AIGU				EVOLUTION				
		CAUSES FAVORISANTES	DATE APPARITION	CHIFFRES	DUREE	DATE DE SURVENUE Consécutive	DATE DE SURVENUE Retardée	Degré	Traitement	Recul
1	3 a 1/12			12 - 8	2 mois		17 mois après	19-10 16-10	SERPASIL pendant 4 ans	9 ans 2 mois
2	9 m 1/2	Défaillance cardiaque	1er jour	16, 17 13	5 jours ensuite	+ pendant 9 m.		12	RESERPINE pendant 9 mois	2 ans 10 mois
3	8 mois			12 - 6 11 - 6	1 mois			0		2 ans 8 mois
4	3 mois							0		2 ans 2 mois
5	6 1/2 ms.							0		2 ans 2 mois
6	9 mois	Hyperhydratation Anurie	5ème jour	10 - 5	1 jour			0		1 an 11 mois
7	5 1/2 ms.	Cortancyl	1er jour	13 - 12	10 jours			0		1 an 8 mois
8	5 mois	Hyperhydratation Anurie	8ème jour 30ème jour	12 - 7	13 jours			0		1 an 7 mois
9	7 ans	Cortancyl	8ème jour 30 ème jour	13, 5 - 9 16, 17		+ pendant 6 m.		16 17	NEPRESSOL RESERPINE pdt. 6 mois	1 an 2 mois
10	7 mois		12ème jour	12 - 5	10 jours					9 mois 1/2
11	9 1/2 ms.		2ème jour	12						9 mois
12	5 mois									8 mois
13	8 mois									6 mois
14	5 mois		1er jour + lors B. R.*	13 13, 5	10 jours 5 jours					5 mois

* Biopsie rénale

tant plus de six mois après la fin de celui-ci et nécessitant des doses considérables de Népressol et de Réserpine (Obs. n° 9);

- à 13 de maxima au début, pendant 10 jours, chez un enfant de 5 mois, puis à 13-5 lors de la biopsie rénale, un mois après (Obs. n° 14).

2°) Les élévations modérées:

Trois ont pu être favorisées :

- soit par l'hyperhydratation et l'anurie :
  - tension artérielle à 10/5 pendant 1 jour au cinquième jour (Obs. n° 6).
  - tension artérielle à 12/7, pendant 13 jours, (Obs. n° 8).
- soit par le Cortancyl :
  - tension artérielle à 13/12 de maxima du premier au dixième jour (Obs. n° 7).

Dans quatre observations, aucune cause favorisante de l'hypertension ne peut être invoquée :

- Observation n° 1 (3 ans 1/2) : tension artérielle à 12/8 pendant 60 jours,
- Observation n° 3 (8 m.) : tension artérielle à 12/6 pendant 30 jours,
- Observation n° 10 (7 mois) : tension artérielle à 12/6 au 12ème jour, pendant 10 jours,
- Observation n° 11 (9 mois 1/2) : tension artérielle à 12 de maxima au deuxième jour.

b - Evolution ultérieure ;

Nous disposons d'un recul au moins égal à un an pour neuf malades, dont sept ont eu une hypertension artérielle pendant l'épisode aigu.

Sur ces malades, un a constitué, dix sept mois après le syndrome hémolytique et urémique, une hypertension artérielle sévère à 19-10 qui, sous Serpasil, a baissé en six mois (Obs. n° 1).

Chez deux autres malades, l'hypertension artérielle s'est prolongée après le syndrome hémolytique et urémique :

- pendant six mois à 14 de maxima, nécessitant une association de Népressol et Réserpine ; elle ne n'est pas reproduite après l'arrêt du traitement (Obs. n° 9) ;

- pendant neuf mois, à 12 de maxima, nécessitant un traitement continu par Réserpine ; elle n'est pas réapparue à l'arrêt du traitement (Obs. n° 2).

Les six autres enfants ont été revus et ne présentaient pas d'hypertension.

Quant aux cinq enfants pour lesquels on ne dispose pas d'un recul équivalent et dont trois avaient une hypertension artérielle pendant le syndrome hémolytique et urémique, le faible délai écoulé depuis celui-ci, ne permet pas une étude concluante.

E - Signes neurologiques (Tableau XI)

1 - Les signes neurologiques survenant pendant la phase aiguë apparaissent dans huit observations sur quatorze et peuvent être classés en deux groupes d'après les conditions dans lesquelles ils surviennent :

a - Dans le premier groupe, les signes neurologiques surviennent le premier jour en même temps que d'autres symptômes très graves qui peuvent à eux seuls donner des convulsions (anurie, oligurie, hyperhydratation, signes hémorragiques, hypertension artérielle etc.). Ils ne peuvent être dissociés de ces causes favorisantes et on ne peut savoir s'ils leur sont dus ou s'ils constituent une manifestation propre de la maladie.

Des signes neurologiques de ce type ont été notés dans cinq cas :

- les trois cas d'anurie (Obs. 2, 6, 8), l'un des malades ayant présenté, en outre, une hypertension sévère avec défaillance cardiaque (Obs. n° 2), les deux autres ayant été hydratés de façon excessive.

- un cas assez sévère cliniquement, avec odèmes et oligurie marquée (Obs. n° 4).

- enfin, un cas dont le syndrome hémorragique a été particulièrement diffus et préoccupant (Obs. n° 12).

TABLEAU XI - SIGNES NEUROLOGIQUES

SIGNES A LA PHASE AIGUE DU SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE									EVOLUTION ULTERIEURE				
N° Obs.	DATE DE SURVENUE		SIGNES CLINIQUES	Durée (en jours)	FOND d'OEIL	Liquide Céphalo Rachidien	ELECTRO-ENCEPHALO-GRAMME	CAUSE FAVORISANTE POSSIBLE	Date de survenue par rapport à la phase aigue	SIGNES CLINIQUES	ELECTROENCEPHALOGRAMME		Durée du Traitement Nécessaire	RECUL
	Au Début	Tardive									ONDES LENTES	POINTES ONDES		
1									24 mois + tard	Convulsions généralisées, perte des urines, + morçure de la langue ⊖ = 39° brutale - T.A. = nle	+ amples diffuses	"P.O." à expression généralisée	gardénal interrompu au bout de 2 ans	9 ans 2 mois
									9 ans + tard	Malaises avec pâleur	E. E. G. =	NORMAL		
2	+		convulsions	4	N	N	anomalies lentes sans localisation	défaillance cardiaque HTA						2 ans 10 mois
3	+		convulsions hémiplégie gauche régressive	3	N	N	anomalies lentes diffuses, sans localisation		4 mois + tard	Hyperhémie au lever pendant 1/4 d'heure			sous gardénal depuis 8 mois	2 ans 8 mois
									24 mois + tard	Crises convulsives généralisées	+ amples	Bouffées généralisées de "P.O."		
4	+		convulsions torpeur	3		N		anémie oligurie oedèmes						2 ans 2 mois
5														2 ans 2 mois
6	+		convulsions	1	N	N	ondes lentes amples généralisées	troubles électrolytiques par hyperhydratation						1 an 11 mois
7														1 an 8 mois
8	+		convulsions	1	N	N		troubles électrolytiques par hyperhydratation	3 mois + tard	Perte de conscience avec pâleur, cyanose des extrémités	+ amples		sous gardénal depuis 14 mois	1 an 7 mois
9							ondes theta diffuses		2 mois + tard	0	+ diffuses	une bouffée de "P.O."		1 an 2 mois
10		20e j.	malaises avec pâleur et cyanose des extrémités ⊖ =39°	3		-	aucun critère de comitialité							9 mois 1/2
11														9 mois
12	+		convulsions sub-coma	1	N	N	ondes lentes diffuses	syndrome hémorragique diffus	4 mois + tard		tracé subnormal			8 mois
13														6 mois
14	1è sem.		hypertonie hostilité			N	Normal	hyperhydratation						5 mois

Dans ces cinq cas, les signes neurologiques, faits de convulsions, associées ou non à une torpeur ou un sub-coma, s'accompagnaient d'anomalies électro-encéphalographiques à type d'ondes lentes généralisées, diffuses. Par contre, le fond d'oeil et la ponction lombaire, faits chaque fois, étaient normaux.

La durée de ces signes neurologiques a été de un jour dans trois cas, de trois à quatre jours dans deux cas.

b - Dans le deuxième groupe, les signes neurologiques apparaissent plus spécifiques.

Dans un cas (Obs. n° 3), les signes neurologiques ont été remarqués les premiers, succèdant à des vomissements sans fièvre ayant duré un jour. Il s'agissait d'hémiplégie gauche régressive et de convulsions, s'accompagnant d'anomalies lentes et diffuses à l'électro-encéphalogramme, alors que le liquide céphalo-rachidien et le fond d'oeil étaient normaux. Les convulsions ont cessé le troisième jour et, en même temps qu'apparaissait un moelena, on découvrait une anémie hémolytique à 2 680 000 globules rouges.

Dans un cas (Obs. n° 14), les signes neurologiques sont restés sans interprétation. Associant hostilité et hypertonie, ils ont duré une semaine, sans que l'on sache s'ils étaient dus à une hydratation un peu excessive, ou s'il s'agissait d'une manifestation propre à la maladie. L'électro-encéphalogramme était normal.

Par contre, dans un cas (Obs. n° 10), nous avons noté des symptômes très particuliers que nous retrouverons ultérieurement. Il s'agit de "malaises" survenant en même temps qu'une poussée thermique aussi éphémère que brutale, associés à une pâleur intense et à une cyanose des extrémités. Ces crises, qui se sont reproduites trois jours de suite, ont été suivies chaque fois d'un sommeil profond. L'électro-encéphalogramme n'a montré, dans ce cas, aucun critère de comitialité, ni activite paroxystique, ni signe en foyer. Toutes les causes qui auraient pu être à l'origine de ces malaises (reprise du processus hémolytique, désordre électrolytique, incident de perfusion) ont été éliminées.

2 - Des signes neurologiques ultérieurs, survenant après un temps de latence plus ou moins marqué par rapport à l'épisode aigu, ont été

notés chez trois malades (Obs. 1, 3, 8) dont deux seulement (Obs. 3, 8) avaient présenté alors des signes neurologiques.

Dans un cas (Obs. n° 8), deux mois après l'épisode aigu sont survenus des symptômes un peu identiques aux "malaises" décrits pendant la phase aiguë dans l'observation n° 10. L'enfant, plusieurs jours de suite, a présenté, associés à une pâleur, une cyanose des lèvres et des extrémités et un raidissement des membres, une perte de conscience durant moins d'une minute, suivis d'un sommeil profond. Le médecin traitant a indiqué que ces crises pouvaient évoquer une tétanie ou un spasme du sanglot. Ces diagnostics n'ont pas été confirmés. Par ailleurs, l'électro-encéphalogramme montrait des ondes lentes, diffuses, peu nombreuses, sans activité paroxystique ni signe en foyer. L'enfant a été traité par le Gardénal et est sous ce traitement depuis un an. Ces manifestations ont cessé depuis.

Vingt-quatre mois après l'épisode aigu, des convulsions sont survenues chez deux malades (Obs. 1 et 3).

- dans l'observation n° 1, elles ont atteint les membres supérieurs et les membres inférieurs, se sont accompagnées de perte des urines et de morsure de la langue ; en même temps, on notait une angine et une température élevée à 39°5. Le lendemain, la température était normale.

- dans l'observation n° 3, les convulsions, ayant entraîné une perte de conscience d'un quart d'heure, sont survenues le lendemain d'une poussée fébrile avec gorge rouge, traitée par Pénicline.

Dans ces deux cas, les modifications électro-encéphalographiques étaient identiques : rythme lent avec anomalies épileptogènes à type de pointe-onde à expression généralisée.

Ces deux malades ont été traités au Gardénal. Ce traitement, qui a fait disparaître les convulsions et les signes électriques, a pu être interrompu au bout de deux ans chez le premier (Obs. n° 1), et est prescrit depuis six mois chez l'autre (Obs. n° 3).

Ces deux malades ont également eu des malaises vaso-moteurs :

- dans l'observation n° 3, quatre mois après l'accident aigu, on note au lever une hyperhémie marquée du visage, pendant un quart d'heure. L'électro-encéphalogramme montre quelques ondes lentes sans signe de localisation.

- dans l'observation n° 1, l'enfant, âgé actuellement de 12 ans et dont la maladie remonte maintenant à neuf ans, va bien si ce n'est qu'il se plaint de "malaises" pendant lesquels sa mère dit qu'il devient tout pâle ou tout rouge.

Dans un cas enfin (Obs. n°9), il n'y a jamais eu de manifestation clinique neurologique , mais un électro-encéphalogramme fait deux mois après le syndrome hémolytique et urémique, montre d'une part un rythme Théta diffus, d'autre part une bouffée de pointe onde, plus une réaction discrètement paroxystique à la stimulation lumineuse intermittente.

On remarquera que les trois enfants (Obs. 1, 3 et 9) ayant présenté des crises convulsives vraies avec signes électriques ou, seulement des signes électriques, sont les trois enfants qui ont été atteints du syndrome hémolytique et urémique à l'âge le plus élevé, puisqu'ils avaient respectivement 7 ans, 3 ans 1/2 et 8 mois.

F - Signes associés (Tableau IV)

1 - La fièvre :

La feuille de température au début de la maladie n'a pu être étudiée dans trois cas (Obs. 3, 4, 5) et, dans un cas (Obs. n° 2),on sait que la température a été modérément élevée, sans autre précision.

La fièvre a été prolongée,de six à seize jours, en général au début de la maladie, dans six cas (Obs. 1, 6, 8, 9, 11, 14) et a peu duré, entre un et quatre jours au début de la maladie, dans quatre cas (Obs. 7, 10, 12, 13).

Enfin, dans quatre des quatorze observations étudiées, on a pu noter des poussées fébriles ultérieures, dont deux au dixième jour, une au quinzième et une au trentième jour.

2 - Les éruptions :

Elles ont été remarquées quatre fois et font l'objet d'une description analogue :

- trois fois l'éruption est décrite comme une éruption maculeuse et érythémateuse siègeant sur le tronc et apparaissant entre le 10ème et le 14 ème jour (Obs. 4, 5, 6).

- une fois, elle envahit, au-delà du tronc, tout le corps, est plus tardive, au 30ème jour et est contemporaine de l'apparition de cellules à cytoplasme bleuté dans le sang. La réaction de Paul et Bunnel a été pratiquée et trouvée négative (Obs. n° 9).

Ces éruptions s'accompagnent parfois, mais pas toujours, d'une petite poussée fébrile.

3 - Les adénopathies :

La présence d'adénopathies latéro-cervicales est signalée dans quelques observations : dans deux cas elles sont contemporaines de l'éruption au 10ème et au 30ème jour (Obs. 5, 9) ; dans un cas (Obs. n° 13), elles apparaissent au tout début de la maladie sans qu'il soit noté d'éruption.

4 - Les otites :

Dans deux cas la survenue d'otites a été observée au cours de la maladie, au 5ème jour (Obs. n° 6), au 14ème jour (Obs. n° 7).

5 - Les gros reins :

Une augmentation de volume des reins a été constatée dans trois observations :

- observation n° 6 : augmentation de volume du rein droit, perçue au 5ème jour,
- observation n° 7 : "gros rein droit" palpé au début,
- observation n° 10 : "gros rein droit" au 5ème jour.

III - Traitement et évolution -

A - Traitement (Tableau XII)

Le traitement a comporté l'utilisation de transfusions, d'exsanguino-transfusions, d'Héparine, de Cortancyl. Le recours à une dialyse péritonéale n'a jamais été nécessaire.

1 - Les transfusions.

Le nombre des transfusions pratiquées est connu dans 12 cas. Il est de :

TABLEAU XII - EVOLUTION ET TRAITEMENT

N° Obs.	AGE	SYNDROME HEMATOLOGIQUE						SYNDROME RENAL				HYPERTENSION ARTERIELLE		SIGNES NEUROLOGIQUES		TRAITEMENT							RECUL
		Nombre de poussées	Arrêt de la chute des G.R. (en jours)	Durée de Réparation de l'Anémie (en jours)	Durée du Syndrome Hémorragique (en jours)	Durée de la Thrombopénie (en jours)	Durée de l'Anurie (en jours)	Durée de l'Oligurie (en jours)	Durée de l'Urémie (en jours)	Durée de l'Albuminurie (en jours)	Durée de l'Hématurie (en jours)	Pendant le syndrome Hémolytique et Urémique	Retardée	Pendant le syndrome Hémolytique et Urémique	Comitialité Retardée	Transfusions		Exsanguino transfusion	HEPARINE			Cortancyl	
																Nombre	Dose Totale (en g)	Nombre	Jour de début du traitement	Durée du traitement	Dose en mg/j	Durée du traitement	
1	3a1/2	5	30	60	?			18	30	> 2 ans	60	+	++		+	5	700	1					9 a 2 m
2	9m1/2	3	25	90	7	60	3	12	30	< 60	16	++	+	+		6	500						2 a10 m
3	8 m	4	60	105	3	6		12	21	30	90	+		+	+	4	200	1	2e	7	75		2 a 8 m
4	3 m	4	60	> 90	5	8		16	45	45	8			+		3	120						2 a 2 m
5	6 m 1/2	3	30	> 30	6			12	20	> 30	9					2	200		8e	6	45		2 a 2 m
6	9 m	4	45	75	3	16	5	10	20	90	30	±		+		5	425						1a 11 m
7	5 m 1/2	3	25	45	3	10			20	21	14	+				3	650					20 j	1 a 8 m
8	5 m	4	30	90	3	3	4	10	10	24	10	+		+	±	3	320						1 a 7 m
9	7 a	3	50	> 60	3	8		7	40	90	50	+++	++		EEG	5	675					90 j	1 a 2 m
10	7 m	3	25	> 45	?	10		6	10	30	14	+		+		4	350		8e	12	50		9 m 1/2
11	9 m 1/2	3	30	60		1		9	0	30	45	±				1	75		9e	4	80		9 m
12	5 m	4	25	50	4	27		7	13	50	< 15			+		6	430		6e	9	30		8 m
13	8 m	4	40	> 50		1		2	10	45	< 13					1	100						6 m
14	5 m	4	30	> 30	7	8		12	11	> 30	< 12	+		+					2e	8	30		5 m

- Six dans l'observation n° 12.
- Cinq dans les observations n° 6, 1 et 9.
- Quatre dans les observations n° 10 et 3.
- Trois dans les observations n° 8, 4, 7.
- Deux dans l'observation n° 5.
- Une dans les observations n° 11 et 13.

Dans un cas (Obs. n° 2), on sait seulement que les transfusions ont été nombreuses ; dans l'autre cas (Obs. n° 14) qui, paradoxalement, n'est pas un cas bénin, il n'y a pas eu de transfusion.

2 - Les exanguino-transfusions.

Dans deux cas des exanguino-transfusions ont été pratiquées (2 000 cc. dans l'obs. n° 1, 1 800 cc. dans l'obs. n° 3).

3 - Le Cortancyl.

Il a été prescrit à deux malades (Obs. 7 et 9) aux doses habituelles, pendant 3 mois dans l'obs. n° 9, pendant 20 jours dans l'obs. n° 7.

4 - L'héparine.

L'héparine a été administrée dans six cas sur quatorze.

Ce traitement n'a pas toujours été institué au début de la maladie. Il l'a été au deuxième jour du syndrome hémolytique et urémique, pour une durée de 7 et 8 jours, dans deux cas seulement (Obs. 3 et 14).

Dans les quatre autres cas, la mise en route de ce traitement est plus tardive et se situe entre le 6ème et le 9ème jour (Obs. 12, 5, 10, 11). Dans le cas où elle n'est instituée qu'au 9ème jour, l'héparine est arrêtée au bout de trois jours (Obs. n° 11). Dans les trois autres cas, elle est prolongée de huit à douze jours (Obs. 5, 10, 12).

La dose prescrite est dans deux cas de 100 mg/m2 (Obs. n° 12, 14), dans deux cas de 125 et 137 mg/m2 (Obs. 10, 5), dans deux cas de 160 et 180 mg/m2 (Obs. 3, 11), la dose théorique étant de 200 mg/m2 ou de 10 mg/kg.

B - Evolution (Tableau XII)

L'évolution de chacun des grands syndromes a été décrite séparément. Il reste, en regroupant ceux-ci, à retracer l'évolution d'ensemble de la maladie telle qu'elle apparaît lors de la phase aiguë puis secondairement.

1 - Evolution immédiate.

Comme nous l'avons vu lors de l'étude de l'évolution de chaque syndrome, il n'existe pas, quoiqu'il s'agisse de formes assez homogènes, de relation évidente entre la durée respective d'évolution des différents symptômes biologiques observés (anémie hémolytique, thrombopénie, urémie, oligurie, albuminurie). La recherche des corrélations de ce type fera l'objet de développements au chapitre suivant.

On peut toutefois indiquer qu'il existe, dans chaque observation, un jour précis où une amélioration se fait sentir. Celle-ci apparaît :

- au 8ème et au 9ème jour du syndrome hémolytique et urémique dans six observations (Obs. 9, 11, 13, 3, 6, 14).
- au 10ème et au 11ème jour dans cinq observations (Obs. 5, 8, 10, 7, 12).
- enfin, aux 14ème, 15ème et 16ème jours dans trois observations (Obs. n° 4, 1, 2).

Cette amélioration porte sur des symptômes précis qui sont :

- la diurès qui augmente et les oedèmes qui fondent
- l'urée sanguine qui est déjà normale (Obs. 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14) ou qui amorçe une courbe descendante (Obs. 1, 2, 3, 4, 5, 12).

Par contre, l'albuminurie et l'hématurie, qui ont souvent déjà diminué, persistent encore.

De même, l'anémie hémolytique est encore très marquée ; l'hémolyse continue, car le nombre des globules rouges marque de nouvelles diminutions en dépit des transfusions pratiquées.

Quant au chiffre des plaquettes, parfois il est revenu à la normale, parfois, il est encore bas ; il rechutera ultérieurement dans certains cas.

2 - Evolution ultérieure.

Elle ne peut être étudiée qu'en fonction du recul dont on peut disposer à propos de chaque cas. Celui-ci est élevé dans trois observations seulement. Il atteint neuf ans dans l'observation n° 1, et est entre deux et trois ans dans les observations n° 2 et 3. Dans cinq observations il est de un à deux ans (Obs. 4, 5, 6, 7, 8, 9). Enfin dans les cinq observations les plus récentes (Obs. 10 à 14), le recul est faible et compris entre 6 et 9 mois.

a - les malades pour lesquels nous possédons le recul le plus important sont ceux dont l'évolution ultérieure a été la plus troublée :

- hypertension artérielle retardée puis convulsions (Obs. n° 1),
- hypertension artérielle persistante pendant un an (Obs. n° 2),
- convulsions retardées (Obs. n° 3).

Tous ces symptômes se sont atténués ensuite sous l'effet du traitement.

Il est à noter que ces trois malades sont ceux qui, au cours de la phase initiale, avaient présenté les manifestations cliniques les plus aiguës. D'autre part, un bilan rénal a été effectué récemment pour ces trois enfants : Le pouvoir de concentration maxima des urines est normal, il n'y a plus ni albuminurie ni hématurie, l'urée sanguine est normale.

b - en ce qui concerne les six observations pour lesquelles le recul est compris entre 1 et 2 ans, une symptomatologie ultérieure a été notée dans deux d'entre elles :

- perte de conscience avec pâleur dans l'observation n° 8.
- hypertension artérielle persistante 6 mois dans l'observation n° 9.

Les quatre autres enfants (Obs. n° 4, 5, 6, 7) ont été étudiés régulièrement et n'ont pas eu de symptôme nouveau depuis la survenue du syndrome hémolytique et urémique. Les bilans récents montraient l'absence d'hypertension, l'absence d'urémie, d'albuminurie, d'hématurie, et, dans les cas où ces examens ont été pratiqués l'existence d'une clearance de la créatinine normale, ou d'un pouvoir de concentration maxima des urines en voie de récupération.

c - parmi les malades faisant l'objet des cinq observations les plus récentes (Obs. 10, 11, 12, 13, 14), trois (Obs, 10, 12, 14) n'ont pas encore été revus depuis l'épisode aigu.

Au total, on constate que :

- dans les trois observations les plus anciennes, qui étaient probablement les cas les plus graves, les malades ont eu des manifestations secondaires,

- parmi les six observations pour lesquelles on dispose d'un recul limité ; deux seulement ont eu jusqu'ici des manifestations secondaires (hypertension dans un cas, signes neurologiques dans l'autre),

- dans le dernier groupe, le faible recul ne permet aucune conclusion.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I - MATERIEL ET METHODES (Tableau XIII)

Notre étude a porté sur 14 biopsies rénales effectuées sur les malades atteints de syndrome hémolytique et urémique qui font l'objet du présent travail.

Ces biopsies ont été pratiquées dans des délais variables après l'épisode aigu de la maladie. La biopsie la plus précoce a été obtenue 21 jours après le début de la maladie (Obs. n° 7), la plus tardive 18 mois après (Obs. n° 1). La plupart ont été effectuées 1 mois ou 1 mois 1/2 après le début de la maladie (Cf. tableau).

Toutes les biopsies ont été faites par voie chirurgicale, fixées 12 heures dans le fixateur de Dubosq-Brazil, puis post-fixées 24 heures dans le formol à 10 %, enfin incluses dans la paraffine et coupées à 2 µ. Les colorations suivantes ont été pratiquées sur toutes les biopsies :

- Hématéine-éosine
- Trichrome vert lumière
- Imprégnation argentique selon Wilder
- Période acide-Schiff
- Coloration du fer selon Tirman et Schmelzer
- Coloration du calcium selon Von Kossa
- Orcéine pour les fibres élastiques

Excepté pour l'observation n° 9, où une biopsie rénale avait été effectuée 2 ans auparavant, nous n'avons eu aucun document itératif.

TABLEAU XIII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Obs. N°	NOM	Age au moment S.H.U*	Date biopsie par rapport S.H.U*	NOMBRE DE GLOMERULES					THROMBOSE INTRA CAPILLAIRE	SEVERITE de l'ATTEINTE des GLOMERULES	LESIONS		FIBROSE et OEDEMES INTERS-TITIELS	FER	CALCIUM	RECUL
				TOTAL	Avec lésions de M.A.T*	Normaux ou Prolifératifs	Fibreux	Pseudo Kystiques			VASCULAIRES	TUBULAIRES				
1	HUB.	3 ans 1/2	18 mois	45		15	30	2		++	+++	++	++	-		9 ans 2 mois
2	SCH.	9 m 1/2	2 m 1/2	30	20	10	2	3		+++	+++	++	+++	+	+	2 ans 10 mois
3	MOU.	8 mois	22 j.	50	40	10		-	++	++	+	+	++	+		2 ans 8 mois
4	NOU.	3 mois	4 m. 22 j	200		100	100	3		++	+	++	++	-		2 ans 2 mois
5	ALI.	6 m 1/2	1 m 4 j	50	45	5	-	8	+	+++	+	++	++	+		2 ans 2 mois
6	LEV.	9 mois	2 mois	80	60	20	5	10		++	++	++	++	+		1 an 11 mois
7	DUM.	5 m 1/2	21 j	30	15	15	5	-		+	+	+	+	+		1 an 8 mois
8	BLA.	5 mois	1 mois	50	25	25	1	5		+	+	+	+	-		1 an 7 mois
9	SIR.	7 ans	2 m 21 j	60	45	15		-		+++	+++	+++	++	+	?	1 an 2 mois
10	LIE.	7 mois	1 m 8 j	50	35	15	3	2	+	++	++	+	+	+	+	9 mois 1/2
11	DES.	9 m 1/2	25 j	100	80	20	5	-	++	++	++	+	+	-		9 mois
12	SIC.	5 mois	1 m 12 j	30	15	15	-	5		+	±	+	++	+	+	8 mois
13	DUV.	8 mois	1 m 12 j	100	50	50	-	10		++	+	+	+	-	-	6 mois
14	LEG.	5 mois	1 mois	50	40	10	-	4	+	+++	+	+	++	±	+	5 mois

* S.H.U. = Syndrome hémolytique et urémique - M.A.T. : Microangiopathie thrombotique

Pour 8 de ces malades (Obs. 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 14), un examen en microscopie électronique a été pratiqué. Pour l'observation 3 et la première biopsie de l'observation 9, les fragments de rein prélevés ont été fixés dans le tétroxyde d'osmiun tamponné selon Palade et inclus l'un dans l'Epon, l'autre dans l'Araldite. Dans les autres cas, les fragments de rein ont été fixés dans la glutaraldehyde pendant 2 heures et conservés au réfrigérateur dans du saccharose tamponné selon Sorensen (6,84 %), puis post-fixés au tétroxyde d'osmiun 45 minutes avant inclusion dans l'Araldite.

Les glomérules ont été localisés sur des coupes de 1 µ en utilisant le microscope à contraste de phase. Des coupes ultra-fines centrées sur les glomérules ont été faites sur un microtome de Reichert OMU 2. Les coupes ont été colorées par une modification de la coloration au citrate de plomb de Reynolds, et ensuite examinées au microscope Elmiskop I de Siemens. Pour chaque cas, 3 glomérules au moins ont été étudiés.

II - RESULTATS -

A - En microscopie optique -

Tous les éléments du parenchyme rénal sont affectés, mais étant donné l'importance des lésions glomérulaires et parfois vasculaires, l'atteinte tubulaire et interstitielle nous paraît contingente.

On étudiera donc successivement les lésions :

- des glomérules
- des vaisseaux
- des tubes
- de l'interstitium.

1 - Les glomérules -

L'atteinte glomérulaire est inégale d'un glomérule à l'autre. Un pourcentage variable de glomérules sont lésés et parmi ceux-ci les lésions sont variables dans leur intensité, dans leur diffusion, et dans leur stade évolutif.

Dans aucune observation, aussi bénigne qu'ait été l'évolution clinique, nous n'avons trouvé plus de la moitié de glomérules normaux.

dans 5 observations (Obs. 4, 7, 8, 12, 13), la moitié,
dans 3 observations (Obs. 1, 2, 10), les 2/3,
dans 2 observations (Obs. 6, 9), les 3/4,
dans 3 observations (Obs. 3, 11, 14), les 4/5,
dans 1 observation (Obs. 5), les 9/10
des glomérules sont pathologiques.

Les lésions glomérulaires sont absolument identiques à celles rencontrées dans les formes mortelles du syndrome hémolytique et urémique. Elles consistent en un épaississement des parois des capillaires glomérulaires, ne s'accompagnant généralement pas d'hypercellularité endocapillaire. Une étude attentive de ces parois montre que l'épaississement est dû à un gonflement de la zone sous-endothéliale, qui prend un aspect floconneux finement fibrillaire, refoulant le noyau de la cellule endothéliale, mais parfois l'englobant. Les imprégnations argentiques montrent une intégrité absolue de la membrane basale elle-même (Fig. 1, 2, 3).

Ce dépôt lacho, intermembrano-endothélial diminue considérablement la lumière du capillaire glomérulaire au point de la combler parfois (Fig. 2). Mais ces lésions sont rarement diffuses à tout le floculus et le plus souvent se limitent à quelques anses capillaires. Nous avons tenu compte de ce fait pour apprécier la sévérité de l'atteinte glomérulaire, qui correspond plus à la diffusion des lésions à l'intérieur du floculus (c'est-à-dire au nbre de glomérules présentant l'image typique généralisée à toutes les anses capillaires) qu'au pourcentage de glomérules pathologiques. Ces 2 notions sont souvent liées, c'est-à-dire que, lorsqu'il existe un faible pourcentage de glomérules lésés, ceux-ci présentent des lésions peu sévères (Obs. 7, 8, 12), alors qu'au contraire lorsque le pourcentage de glomérules pathologiques est élevé, ceux-ci présentent des lésions sévères (Obs. n° 5).

*

Dans 5 observations seulement (Obs. 3, 5, 10, 11, 14), il existe, en plus des lésions pariétales, des thromboses intracapillaires dans certains glomérules. Quatre de ces cas sont ceux qui ont présenté les lésions glomérulaires les plus sévères (Fig. 1 et 3).

Une autre corrélation s'impose : ces 5 malades ont eu des biopsies rénales précoces puisque celles-ci ont été pratiquées respectivement 22 jours,

1 mois et 4 jours, 1 mois et 8 jours, 25 jours et 1 mois après le début de la maladie. Il faut toutefois remarquer que dans un autre cas où la biopsie avait été précoce (Obs. 7, à 21 jours), il n'existait pas de thrombose intra-capillaire ; mais il s'agissait d'un cas peu sévère.

* * *

Dans la plupart des cas (Obs. 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 14), nous avons observé un nombre variable de glomérules pseudokystiques présentant des moignons de floculus rétractés au pôle vasculaire dans une chambre glomérulaire dilatée, avec des aspects plissés des membranes basales épaissies.

Dans certains cas (Obs. 2, 6, 7, 8, 10, 11), qui n'étaient pas forcément les cas biopsiés le plus tardivement, il existait quelques glomérules fibreux ou en voie de fibrose (Fig. 5). Deux observations sont assez particulières à cet égard, les observations 1 et 4, dont les biopsies ont été pratiquées respectivement 18 mois et 4 mois 22 jours après l'épisode aigu. Dans ces 2 cas, le nombre de glomérules fibreux était très élevé (2/3 pour l'Obs. 1, (Fig.6) ; 1/2 pour l'Obs. 4) et il n'existait aucun stade intermédiaire entre les glomérules normaux ou discrètement prolifératifs et les glomérules fibreux. Cependant, et en particulier pour l'observation 4, les lésions typiques, représentées par les dépôts anormaux intermembrano-endothéliaux en l'absence de toute prolifération cellulaire, étaient parfaitement identifiables au sein de ces glomérules fibreux, dont beaucoup contenaient des "croissants épithéliaux" synéchiant le floculus à la capsule de Bowmann.

*

Une autre observation doit être mise à part dans cette série de cas finalement tous très homogènes : c'est l'observation 9 . Deux ans auparavant, après 5 ans d'évolution d'un syndrome néphrotique pur, une biopsie rénale avait montré des lésions glomérulaires minimes avec une discrète hypercellularité endocapillaires (Fig. 7). La biopsie pratiquée au décours d'un syndrome hémolytique et urémique caractérisé (2 mois 21 jours après le début) montrait (Fig. 8), en dehors des lésions caractéristiques de la micro-angiopathie thrombotique, des lésions assez complexes de hyalinose intercapillaire, qui représentaient peut-être des lésions évolutives de la maladie pré-existante.

Et il n'était pas toujours facile de différencier à l'intérieur de certains glomérules ce qui revenait à la micro-angiopathie thrombotique et ce qui pouvait être attribué à l'évolution défavorable du syndrome néphrotique.

*

En conclusion, les lésions glomérulaires observées sur les biopsies rénales de micro-angiopathie thrombotique curables ont toutes les mêmes caractères et, comme pour les formes mortelles, la lésion nous paraît spécifique.

Il faut retenir :

a - la grande variabilité de la diffusion des lésions dans les différents cas.

On doit signaler cependant que, même dans les formes cliniquement les plus bénignes (Obs. 13, 7) les lésions caractéristiques ont été retrouvées; de sorte que la constatation d'une biopsie rénale normale au décours de ce qui a pu être étiqueté cliniquement comme un syndrome hémolytique et urémique paraît devoir faire mettre en doute ce diagnostic.

b - la présence sur une même préparation de lésions glomérulaires d'âge et d'aspect différent suggère la possibilité d'atteintes glomérulaires successives.

c - la rareté des thromboses fibrinoïdes intra-capillaires.

Bien que nous n'ayions aucun document itératif chez le même malade, l'intervalle écoulé entre le début de la maladie et la date de la biopsie rénale permet d'affirmer que les lésions glomérulaires perdent de leur spécificité en vieillissant (Obs. 1 et 4). Il est donc souhaitable, si on veut faire la preuve anatomique du diagnostic de micro-angiopathie thrombotique au décours d'un syndrome hémolytique et urémique, de pratiquer la biopsie rénale le plus tôt possible après l'épisode aigu.

2 - Les vaisseaux -

L'atteinte vasculaire est constante mais d'intensité et de diffusion variable suivant les observations.

Dans tous les cas, elle consiste en une atteinte artériolaire caractérisée par un gonflement de la zone sous endothéliale rétrécissant la lumière

vasculaire avec parfois un aspect en "bulbe d'oignon" de la paroi (Fig. 3, 4, 6, 8). Dans 3 observations, elle est particulièrement marquée (Obs. 1, 2, 9) ; dans 3 observations, elle est modérée (Obs. 6, 10, 11) ; dans toutes les autres observations, elle est discrète et peu d'artérioles sont lésées sur les fragments examinés. Dans une observation (Obs. 9), on note en plus une atteinte des artères interlobulaires. C'est dans ce même cas qu'a été observée la seule lésion de thrombose intra-artériolaire de toute notre série.

3 - Les tubes -

L'atteinte tubulaire est également courante mais généralement proportionnelle à l'atteinte glomérulaire, sauf dans l'observation 14. Les lésions tubulaires sont variables selon la date de la biopsie. Les lésions d'atrophie avec épaississement des vitrées prédominent dans les biopsies faites tardivement (Fig. 6). Dans les autres cas, certains tubes ont un épithélium aplati et contiennent des cylindres hyalins, d'autres sont collabés. Il n'est pas rare d'observer des vacuoles intra-cytoplasmiques. Les colorations spécifiques du pigment ferrique (Tirmann et Schmelzer) montrent la présence de celui-ci, en quantité parfois importante, dans l'épithélium des tubes contournés dans la plupart des observations (Obs. 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14). A signaler également de petites lésions de néphrocalcinose dans 4 observations (Obs. 2, 10, 12, 14).

4 - L'interstitium -

Les lésions de l'interstitium sont également notées dans toutes les observations. Il s'agit plutôt d'oedème dans les biopsies précoces et de fibrose dans les biopsies tardives. Parfois quelques rares cellules inflammatoires viennent infiltrer par places le tissu interstitiel.

Dans une seule observation (Obs. 2), il existait un véritable infarcissement hémorragique dissociant les éléments du parenchyme rénal (Fig. 4).

B - En microscopie électronique* -

L'étude a porté plus particulièrement sur les lésions glomérulaires. Celles-ci sont de distribution et d'intensité assez variable, non seulement

---

* Ces documents ont fait l'objet d'une publication particulière (20).

d'un cas à l'autre, mais également, pour un même cas, d'un glomérule à l'autre, voire à l'intérieur d'un même glomérule.

C'est au niveau des remaniements d'intensité moyenne que les lésions sont le plus aisément analysables. En effet, une lésion élémentaire caractéristique est souvent plus difficile, voire impossible, à déceler au sein de remaniements intenses qui bouleversent à la fois la morphologie et l'architecture du glomérule.

Les aspects pathologiques que nous avons observés peuvent se répartir en 3 groupes.

1) Les anomalies constamment retrouvées dans tous les cas.
Elles concernent :-la cellule endothéliale
-la membrane basale
-certains éléments figurés du sang (et en particulier les plaquettes).

2) les anomalies inconstantes, qui sont probablement moins spécifiques, concernent :
-la présence de petites particules de 400 Å de diamètre environ
-les lésions des cellules épithéliales
-les lésions vasculaires.

3) les lésions complexes.

1 - Les anomalies constantes -

a - Les lésions de la cellule endothéliale.

Elles comportent essentiellement deux aspects :

- une hyperplasie du cytoplasme endothélial, qui, au lieu d'être réduit (comme c'est le plus fréquent), à une mince lame bordant la face profonde de la membrane basale, s'étend très largement dans la lumière capillaire qu'il tend à obstruer. En outre, ce cytoplasme paraît extrêmement riche en ergastoplasme. Dans ces cellules, les appareils de Golgi nous ont paru particulièrement développés.

- A la périphérie de la cellule, le cytoplasme se réduit très souvent à un réseau de fines lamelles prenant un aspect de dentelle (pl. X) que l'on peut reconnaître sans difficulté dès les faibles grossissements. Pour des raisons faciles à comprendre, cet aspect dentelé ne peut être apparent que lorsque la lumière capillaire n'est pas totalement obstruée par la cellule endothéliale. Dans ces conditions, ce "réseau" cytoplasmique périphérique est pratiquement constamment retrouvé. Son étendue est assez variable.

A des grossissements plus forts, on observe assez souvent que, dans ces zones périphériques, la cellule exerce une activité phagocytaire assez intense (pl. X) à l'égard de particules de taille très variable : les plus grandes représentent des débris d'hématies, les autres correspondent à des vestiges de plaquettes.

b - Les lésions de la membrane basale.

Elles sont également constantes mais d'intensité variable.

La lamina rara externa ainsi que la lamina densa sont normales.

La zone pathologique commence à la face profonde de la lamina densa, entre cette dernière, en dehors, et le cytoplasme endothélial avoisinant, en dedans.

Il s'agit d'un dépôt de densité irrégulière, dont les éléments les plus denses ont une tonalité comparable à celle de la lamina densa ; ces éléments alternent avec des zones plus claires, l'ensemble prenant un aspect un peu nuageux (pl. IX-a, IX-b, X).

c - Les anomalies au niveau des lumières capillaires.

Ces anomalies qui ne peuvent être perçues que dans les zones demeurant encore perméables sont de deux ordres :

- dans la lumière du capillaire, il existe un exsudat plus ou moins dense (pl. XIV a).
- au sein de cet exsudat, on observe deux catégories d'éléments figurés du sang : des globules rouges et des plaquettes.

1)- Les hématies ont souvent une morphologie assez particulière. En effet, leurs contours sont souvent polyédriques, à bords rectilignes. Ces aspects

sont probablement les équivalents ultra-structuraux de l'anisocytose observée dans le sang périphérique.

2)- Les plaquettes sont toujours retrouvées dans les lumières capillaires, et sont parfois le seul élément présent dans celles-ci (pl. XI a) . Leur abondance est très variable. En certains points, elles se trouvent rassemblées en colonies très serrées, remplissant presque la lumière capillaire.

Ailleurs, elles sont beaucoup plus dispersées. Il semble important de mentionner que, dans certaines anses capillaires, des plaquettes ont été observées au contact direct de la membrane basale.

Par places, la plaquette envoit un prolongement à travers les fenestrations de l'endothélium, entrant ainsi en contact avec la face interne de la lamina densa (pl. XI b) . D'autres fois des amas de plaquettes ont été observés, disséquant littéralement le revetement endothélial de la membrane basale (pl XII) . Enfin des débris plaquettaires ont pu être identifiés au sein de la membrane basale (pl XIII) . Habituellement, au point de contact entre la plaquette et la membrane basale, il existe une modification de la densité de cette dernière lui conférant une apparence non homogène, nuageuse comparable au dépôt sous laminaire déjà décrit (pl. XI b) .

2 - Les anomalies inconstantes -

a - Les petites particules.

En plus de grandes particules incluses dans les cellules endocapillaires, le réseau cytoplasmique périphérique contient parfois des petites particules d'environ 400 Å de diamètre, arrondies et limitées par une minde membrane. Certaines possédent des centres denses (pl. XIV-a et XIVb). Quelques particules ont également été trouvées le long de la surface de la cellule épithéliale, accumulées entre la membrane cytoplasmique de celle-ci et le versant épithélial de la membrane basale (pl. XIV c).

b - La cellule épithéliale.

Elle est souvent normale. En particulier, les pédicelles sont pour la plupart normalement individualisés, même en regard de certaines lumières capillaires où figurent toutes les anomalies précédemment décrites.

En certains points cependant, il existe une fusion nette des pédicelles. Celle-ci est particulièrement évidente au niveau des aspects de rétraction sinueuse de la membrane basale et également au niveau des glomérules, où les lésions sont très intenses.

c - Les anomalies vasculaires.

Autour des veines intertubulaires, on retrouve des amas plaquettaires, comparables à ceux observés dans les lumières des capillaires glomérulaires.

Certaines artérioles présentent un épaississement irrégulier de la lame élastique interne. Cette anomalie est généralement associée à une hypertrophie marquée des cellules endothéliales, qui réduit considérablement la lumière de l'artériole. Nous n'avons pas observé d'accumulation plaquettaire dans les lumières artériolaires. Cependant, notre étude ayant porté essentiellement sur les glomérules, nous n'avons pas examiné un nombre suffisant d'artérioles.

3 - Les lésions complexes -

Dans quelques lumières capillaires, les lésions sont si intenses qu'une analyse des aspects élémentaires est difficile. Dans de telles zones, correspondant souvent à des lumières collabées, les dépôts sous endothéliaux sont moins évidents et le réseau dentelliforme du cytoplasme endothélial est à peine identifiable en raison de la compression. Finalement la membrane basale prend un aspect rétracté et ondulé, les pédicelles correspondants étant totalement fusionnés.

Dans une observation (Obs. 9), en plus de toutes les lésions déjà décrites, il existe un épaississement généralisé et considérable de toute la membrane basale dont les différentes couches sont difficiles à identifier. Cette anomalie peut probablement être attribuée au syndrome néphrotique qui évoluait depuis 5 ans lorsque le syndrome hémolytique et urémique a commencé (pl. X et XI-b).

En conclusion ., les résultats de l'étude en microscopie électronique montrent une analogie frappante entre les différents cas examinés, quelle que soit la date de la biopsie par rapport au début de la maladie.

Les lésions y sont très particulières et leur conjonction permet à coup sûr de faire le diagnostic de micro-angiopathie thrombotique. Les éléments du diagnostic sont :

- l'hypertrophie, et les ramifications cytoplasmiques de la cellule endocapillaire, dont l'activité phagocytaire est augmentée.
- la présence d'un dépôt sous laminaire de densité et de disposition irrégulières.
- l'abondance des plaquettes dans les capillaires glomérulaires avec des zones de contact intime entre ces plaquettes et les régions sous laminaires où le dépôt est élaboré.

En l'absence de documents itératifs, il est difficile de formuler un schéma évolutif des lésions, et ceci bien que nous ayions examiné des documents précoces (25ème jour) et tardifs (4 mois 1/2).

En effet, dans les biopsies les plus précoces, il existait déjà un large spectre de lésions allant du simple exsudat accompagné d'un discret dépôt sous laminaire, à l'oblitération complète d'une lumière capillaire dans une zone voisine.

Cependant les aspects plissés de la membrane basale n'ont été rencontrés que dans les biopsies tardives.

L'étude analytique des éléments constitutifs de la forme "dite curable" du syndrome hémolytique et urémique permet ainsi de décrire le tableau, nettement défini, qui est commun aux quatorze observations de notre série.

Cette description n'a toutefois pas d'intérêt à elle seule. Elle n'a de portée en effet que si elle permet, par une analyse plus fine des différents éléments de la maladie, de faire apparaître des corrélations entre ceux-ci et, par la comparaison avec les formes mortelles du syndrome et avec les formes dites curables ayant déjà fait l'objet de publications, de mieux préciser les caractères de celles-ci.

CHAPITRE III

RECHERCHE DE CORRELATIONS DANS LES FORMES "DITES CURABLES" ET AVEC LES FORMES MORTELLES

Après avoir décrit de façon analytique les éléments consécutifs des formes "dites curables" du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant, il a paru intéressant de rechercher de façon plys sytématique les relations pouvant exister entre plusieurs des symptômes cliniques, biologiques ou anatomo-pathologiques successivement analysés dans le Chapitre II.

Cette recherche de corrélations, à l'intérieur des formes "dites curables", entre les différents éléments constitutifs du syndrome, fait l'objet de la section A du présent chapitre.

D'autre part, afin de chercher à mieux mettre en évidence les différences entre les formes mortelles et les formes "dites curables" du syndrome, et à mieux définir ces dernières, une comparaison a été faite entre les 14 observations de formes "dites curables" faisant l'objet du présent travail et 21 observations de formes mortelles récemment étudiées dans le service.

L'étude des corrélations entre les formes "dites curables" et les formes mortelles, du point de vue clinique et du point de vue anatomo-pathologique, est rapportée dans la section B du présent chapitre.

A - CORRELATIONS CLINICO-EVOLUTIVES ET ANATOMO-CLINIQUES DES FORMES CURABLES -

Si l'étude clinique et biologique de la maladie, telle qu'elle s'est présentée dans les quatorze observations faisant l'objet de ce travail, est, en ce qui concerne les premières semaines, relativement aisée, puisqu'il s'agit d'un tableau assez stéréotypé, caractérisé surtout, d'un cas à l'autre, par des différences d'intensité, l'étude de l'amélioration qui suit est plus difficile.

Si chaque symptôme (hémolyse, urémie, oligurie, albuminurie ...) est en effet nettement défini par un chiffre, qui en exprime la durée, le rapprochement de ces différents chiffres fait apparaître qu'il n'existe aucun parallèlisme évident:

dans une même observation, entre la durée et l'intensité de chaque symptôme d'une part, et d'autre part :

- l'impression générale de gravité du tableau clinique initial,
- l'importance des lésions trouvées à la biopsie rénale (la discordance étant souvent même troublante) ;

dans les quatorze observations, entre la durée et l'intensité du même symptôme.

La constatation de cette disparité dans les renseignements recueillis, telle qu'elle rendait l'établissement d'un pronostic difficile, l'idée, suggérée par la comparaison des formes curables avec les formes mortelles (développée plus loin), que certains signes présentent une valeur supérieure à celle des autres, ont amené à penser que des corrélations, qui n'apparaissaient pas de façon évidente dans l'étude, telle qu'elle avait été conduite jusque là, devaient être recherchées d'une façon différente entre les divers symptômes, entre leur intensité et leur évolution, et entre ces données et les lésions anatomiques.

C'est la raison pour laquelle nous avons décidé, bien que le nombre de nos observations soit un peu faible pour une étude statistique de ce genre, de recourir à des moyens plus perfectionnés.

Pour chaque cas, la valeur, initiale ou maxima, et la durée des différentes données en notre possession pour chaque symptôme, d'une part, les

constatations anatomiques, d'autre part, ont été livrées à un ordinateur, dans le but de rechercher des corrélations :

- entre l'intensité initiale des données biologiques et leur évolution ;

- entre l'intensité et la durée des données biologiques et les signes anatomiques ;

- entre les signes anatomiques entre eux.

I - Données et résultats de l'étude.

A - Méthodes de l'étude *

Les données et les résultats de cette étude sur ordinateur sont rapportés dans le tableau XIII.

Ce tableau indique, dans sa première colonne verticale à gauche et en bandeau horizontal, les quinze éléments auxquels, faute de temps, nous avons dû nous limiter et dont nous avons recherché les corrélations deux à deux.

Pour certains de ces éléments, la définition retenue doit être précisée :

"Jour où le chiffre minimum de globules rouges a été observé" (1ère ligne de la colonne de gauche) : cette façon d'évaluer l'hémolyse est un peu ambiguë et, faute d'avoir pu rechercher une corrélation de cette donnée avec le chiffre minimum et avec le chiffre initial des globules rouges, difficile à interpréter. Elle peut correspondre en effet à deux hypothèses différentes :

- l'hémolyse est très prolongée dans son intensité et, si le nombre des globules rouges remonte, sous l'effet des transfusions par exemple, il retombe encore plus bas, auquel cas, plus le jour retenu sera tardif, plus il traduira une hémolyse intense.

- l'hémolyse est lente et peu intense et le nombre des globules rouges diminue lentement jusqu'à un minimum peu marqué : le jour où le chiffre

---

* Cette étude n'a pu être menée que grâce à la compétence du Docteur J. FEINGOLD que nous tenons à remercier tout particulièrement.

TABLEAU XIV - MICRO-ANGIOP

	jour où le chiffre min a été obser -vé	Nb.total de transfusions	Durée totale de l'hémolyse	Plaquettes chiffre minimum	Albumi-nurie g/l.	ini
jour où le chiffre min. de GR à été observé	7 , 3 5 7	0,146	- 0,033	0,115	-0,006	0
nombre total de transfusions		3 , 6 4 3	0,247	-0,273	0,0196	0
durée totale de l'hémolyse			3 6 , 0	-0,160	0,020	0
plaquettes chiffre minimum				7 , 5 7	-0,449	-0
albuminurie max. g/l.					731,786	-0
urée initiale						1
urée maximum						
durée de l'hématurie						
durée de l'albuminurie						
durée de l'urémie						
jour biopsie						
% glomérules touchés						
intensité lesions glomérulaires						
intensité lesions vasculaires						
thrombose						

Pour 12 dl au risque P = 0,05 r = 0,532

* résultats à la limite de la signification $0,05 < P < 0,10$

Les corrélations significatives sont soulignées

Les valeurs moyennes sont situées au bas de chaque colonne verticale

CORRELATIONS SUR 14 CAS

urée maximum	Durée de l'hématurie	Durée albuminurie	Durée urémie	Jour biopsie	% glomérules touchés	Intensité lésions glomérulaires	Intensité lésions vasculaires	Thrombose
0,379	0,147	0,868 ++	0,218	0,873	- 0,061	- 0,068	0,138	- 0,190
0,609	0,124	0,252	0,671	0,332	- 0,324	- 0,138	0,416	- 0,497 *
0,134	0,435	-0,092	0,543	-0,007	0,062	0,157	-0,107	0,035
-0,238	-0,196	0,111	-0,219	0,112	0,239	0,177	0,014	0,362
-0,107	-0,372	-0,273	-0,034	-0,215	- 0,106	0,001	-0,309	- 0,114
0,873	-0,022	0,579	0,639	0,600	- 0,037	0,157	0,416	- 0,519
24,071	0,021	0,395	0,743	0,444	0,611	0,345	0,379	- 0,369
	29,0	0,374	0,093	0,307	0,322	- 0,004	0,303	0,307
		93,143	0,290	0,979	0,005	0,024	0,530	- 0,237
			20,0	0,415	- 0,108	0,318	0,363	- 0,409
				84,357	- 0,078	0,033	0,511 *	- 0,298
					66,857	0,712	0,235	0,741
						2,07	0,420	0,300
							1,643	- 0,230
								0,571

entourées d'un trait plein. ☐

minimum a été observé pourra alors être très tardif sans indiquer une intensité particulière de l'hémolyse.

Toutefois, malgré cette ambiguïté, on peut estimer que le caractère plus ou moins tardif du jour où le chiffre minimum de globules rouges a été observé exprime la prolongation plus ou moins accentuée de la première poussée de l'hémolyse.

"Nombre total de transfusions" : cette donnée est rendue peu homogène, soit du fait des exsanguino-transfusions, soit dans un cas, par l'absence de transfusion. Elle peut être interprétée comme un signe indirect de l'intensité de l'hémolyse.

"Durée totale de l'hémolyse" : celle-ci est comptée à partir du début du syndrome hémolytique et urémique , c'est-à-dire du jour où la pâleur, ou l'un des signes cliniques évocateurs, a été observé, ou bien, à défaut, à partir du premier hémogramme ; elle s'étend jusqu'au moment où le nombre des globules rouges, après plusieurs chutes, commence à remonter définitivement.

"Le pourcentage des glomérules touchés" est le pourcentage, par rapport au nombre total de glomérules examinés, de ceux qui présentent des lésions de micro-angiopathie thrombotique.

"L'intensité des lésions glomérulaires" est, au sein des glomérules touchés, une appréciation approximative du nombre de ceux qui ont tous leurs capillaires glomérulaires atteints par la lésion : cette appréciation, qui traduit la sévérité de l'atteinte glomérulaire, est exprimée, par ordre de gravité croissante, par 1, 2, 3.

"L'intensité des lésions vasculaires" et la "fréquence des thrombus" sont exprimées de la même façon.

Enfin on rappellera que, pour un risque $p = 0,05$ et 12 degrés de liberté, le coefficient de corrélation r est significatif si $|r| > 0,532$

B - Moyennes

La valeur moyenne des diverses données retenues figure, pour chacune d'elles, dans la case où la ligne horizontale et la colonne verticale concernant cette donnée se recoupent.

Le jour moyen où le chiffre minimum de globules rouges a été observé est le 7ème jour du syndrome hémolytique et urémique. La durée moyenne de

l'hémolyse est de 36 jours. Le nombre moyen de transfusions est de 3.

Le chiffre minimum moyen de la thrombopénie est de 70 000 plaquettes.

L'urée initiale moyenne (ou le premier chiffre trouvé à l'admission) est de 1,7 g/l. L'urée maxima moyenne est de 2,4 g/l.. La durée moyenne de l'urémie est de 20 jours.

La durée moyenne de l'hématurie est de 29 jours.

L'albuminurie maxima moyenne est de 7 g/l. La durée moyenne de l'albuminurie est de 93 jours.

Le pourcentage moyen de glomérules touchés est de 66,8 %. L'intensité moyenne des lésions glomérulaires est de 2 ; celle des lésions vasculaires est de 1, 6. La présence de thromboses est estimée en moyenne par 0,5.

C - Corrélations

1 - Corrélations des données cliniques entre elles :

a - Il existe des corrélations significatives entre :

- le jour où le chiffre minimum de globules rouges a été observé, et la durée de l'albuminurie (0,868) ;
- la durée de l'hémolyse et la durée de l'urémie (0,543) ;
- le nombre total de transfusions et l'urée maxima (0,609) ;
- le nombre total de transfusions et la durée de l'urémie (0,671) ;
- l'urée initiale et l'urée maxima (0,873) ;
- l'urée initiale et la durée de l'albuminurie (0,579) ;
- l'urée initiale et la durée de l'urémie (0,639) ;
- l'urée maxima et la durée de l'urémie (0,743).

b - Il existe une corrélation limite ($0,10 > P > 0,05$) entre:

- le jour où le chiffre minimum de globules rouges a été observé, et le taux de l'urée initiale (0,526).

2 - Corrélations des données cliniques et des données anatomiques :

Il existe des corrélations significatives entre :

a - le jour de la biopsie et :

- le jour où le chiffre minimum de globules rouges a été observé (0,873) ;
- l'urée initiale (0,600) ;
- la durée de l'albuminurie (0,979).

b - le pourcentage de glomérules touchés et l'urée maxima (0,611).

c - L'intensité des lésions vasculaires et la durée de l'albuminurie (0,530).

3 - Corrélations des données anatomiques entre elles :

Il existe des corrélations significatives entre :

- le pourcentage des glomérules touchés et la sévérité des lésions glomérulaires (0,712) ;
- le pourcentage de glomérules touchés et la présence de thrombose intracapillaire (0,941).

II - Commentaires et valeur pronostique des corrélations.

A - Commentaires.

1 - Un schéma type de l'évolution peut être esquissé à partir des valeurs moyennes obtenues pour chaque symptôme.

En effet, au cours de l'étude de l'évolution (2ème chapitre, dernier paragraphe de la partie III de l'étude clinique et biologique), ont été soulignées les difficultés rencontrées pour établir une synthèse de l'évolution de la maladie dans les semaines qui suivent le début du syndrome hémolytique et urémique. On a pu noter, sans apporter d'éléments chiffrés, une chronologie dans l'amélioration des symptômes.

L'étude des valeurs moyennes qui viennent d'être analysées permet de préciser cette tentative, et de fixer certains éléments d'un schéma type d'évolution de la maladie. On voit en effet que :

- le 7ème jour est le jour moyen où le taux de globules rouges est à son minimum,

- la durée moyenne des symptômes, en allant du plus bref au plus prolongé est de 20 jours pour l'urémie, 29 jours pour l'hématurie, 36 jours pour l'hémolyse, 93 jours pour l'albuminurie.

Ces données chiffrées confirment l'impression, précédemment exprimée, que l'hémolyse et l'albuminurie sont les signes les plus durables.

2 - L'étude des corrélations les plus significatives a été résumée sous forme de schéma (voir page suivante).

L'urée sanguine apparaît comme l'élément qui donne les meilleures corrélations, puisque l'urée initiale, l'urée maxima et la durée de l'urémie, qui sont en corrélation entre elles, sont en corrélation par ailleurs-avec un élément pour l'urée initiale-, avec deux éléments chacune, dont un qui leur est commun, pour l'urée maxima , et la durée de l'urémie.

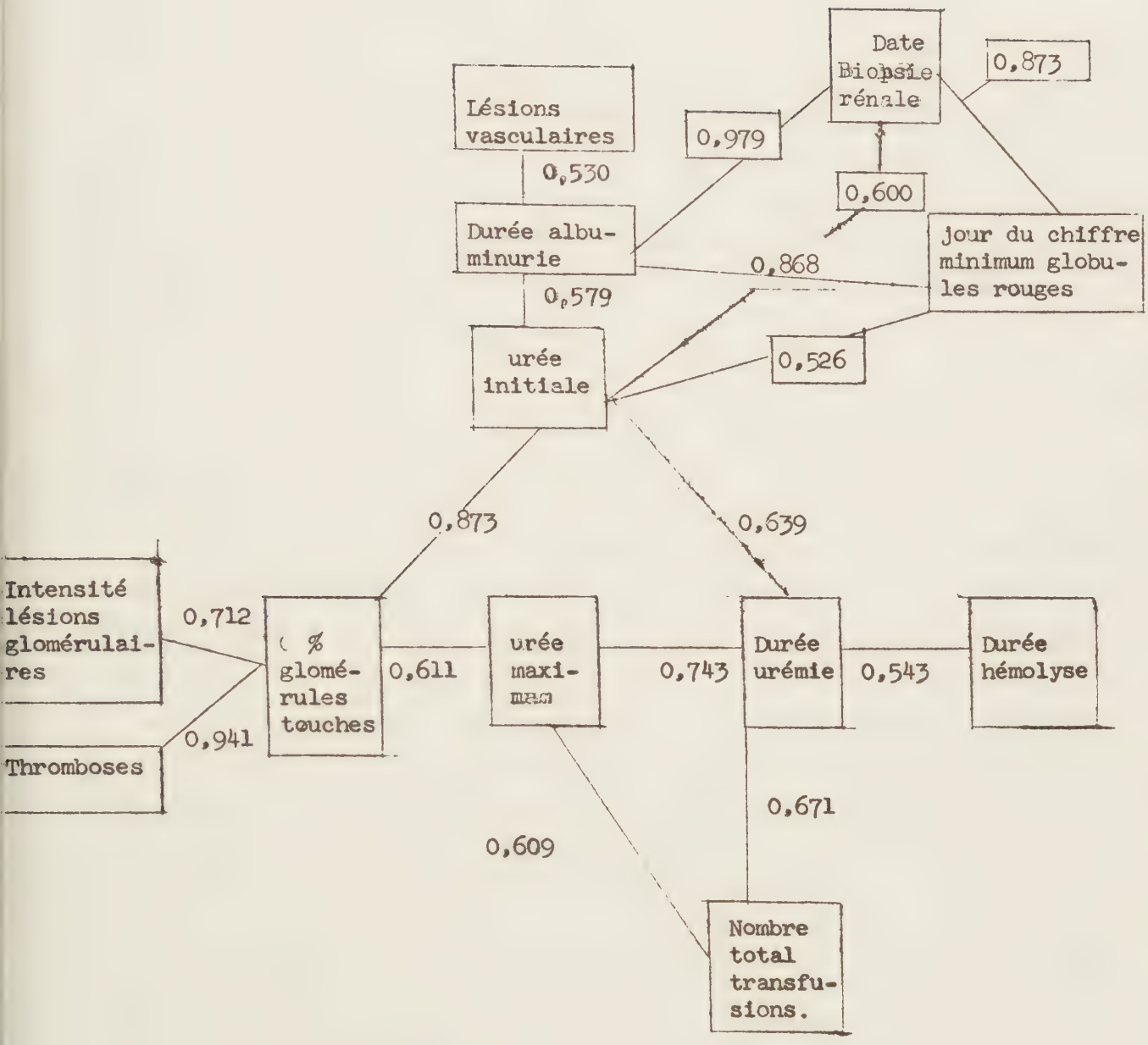
L'urée initiale fait l'objet d'une troisième corrélation avec la durée de l'albuminurie, celle-ci étant liée d'autre part à l'intensité des lésions vasculaires et au jour où le chiffre minimum de globules rouges a été trouvé (c'est-à-dire à la durée de la première poussée d'hémolyse) ; ce dernier signe (jour où le chiffre minimum de globules rouges a été trouvé) présente lui-même une corrélation limite avec le taux d'urée initiale (0,526).

La durée de l'urémie fait l'objet de deux autres corrélations : avec la durée de l'hémolyse, et avec le nombre total de transfusions,que l'on peut interpréter comme un reflet indirect de l'hémolyse. En effet, le fait que la durée de l'urémie soit parallèle à la durée de l'hémolyse, permet d'exclure l'hypothèse où ce seraient les transfusions qui feraient s'élever l'urémie.

L'urée maxima, qui est aussi en corrélation avec le nombre de transfusions, est en corrélation avec une des lésions anatomiques, le pourcentage de glomérules touchés, lui-même en corrélation avec la sévérité de l'atteinte glomérulaire et avec la quantité de thrombus.

D'autre part le jour où la biopsie rénale est effectuée, s'il dépend bien sûr de la décision du médecin, est également fonction de l'état clinique et biologique du malade : plus celui-ci est satisfaisant, plus la biopsie rénale est précoce, et inversement. C'est sans doute pourquoi on constate que le jour de la biopsie rénale est en très forte corrélation avec :

- le taux de l'urée initiale
- le jour où le chiffre minimum de globules rouges a été observé
- la durée de l'albuminurie.


Date Biopsie rénale
0,873
Lésions vasculaires
0,979
0,530
0,600
Durée albuminurie
jour du chiffre minimum globules rouges
0,868
0,579
urée initiale
0,526
0,873
0,639
Intensité lésions glomérulaires
0,712
% glomérules touches
0,611
urée maximum
0,743
Durée urémie
0,543
Durée hémolyse
0,941
Thromboses
0,671
0,609
Nombre total transfusions.

B - Valeur pronostique des corrélations.

Les commentaires qui précedent permettent de penser d'une part, qu'il existe des liens entre l'urémie, l'hémolyse, l'albuminurie et les lésions rénales, et, d'autre part, que ces données possèdent une valeur pour le pronostic.

Ainsi, dès les premiers jours, il paraîtrait possible d'estimer a priori le pourcentage et l'intensité des lésions glomérulaires en tenant compte du taux de l'urée initiale, du taux de l'urée maxima et de la durée de la première déglobulisation. Ultérieurement, on retiendrait la durée de l'urémie et celle de l'hémolyse, tandis que la durée de l'albuminurie permettrait de prévoir l'intensité des lésions vasculaires.

*

Toutefois de sérieuses restrictions doivent être apportées à ces hypothèses pronostiques :

Si l'urée montre les meilleures corrélations, c'est peut-être simplement parce que, représentée par trois éléments, elle est plus largement prise en compte que les autres données, définies par un ou deux éléments seulement.

En sens inverse, l'albuminurie dont le chiffre maximum avait été noté en g./24 h., a été transcrite ensuite en g/l. car le taux en g/24 h. n'était pas connu dans 2 observations ; si bien que ce n'est peut-être pas l'albuminurie maxima en g/l. qui a été retenue, ce qui pourrait expliquer qu'aucune corrélation n'apparaisse avec cette donnée.

De même l'hémolyse, que l'on verra être un élément important dans la comparaison entre les formes mortelles et les formes curables, est définie ici par des éléments trop peu nombreux et trop ambigus pour permettre une conclusion. Parallèlement, si le taux des plaquettes a été pris en compte, la durée de la thrombopénie n'a pas été retenue, ce qui pourrait expliquer que cet élément ne donne pas lieu à corrélation.

Enfin la date tardive d'une des biopsies rénales, faite 2 ans après l'épisode aigu dans la 1ère observation, a pu fausser certaines des corrélations.

On regrettera en outre de n'avoir pu, faute de temps, faire figurer l'anurie et l'oligurie parmi les éléments étudiés.

*

Au total, le petit nombre de cas sur lequel porte cette étude statistique, le faible nombre de corrélations qu'il nous a, faute de temps, été possible de rechercher, doivent rendre extrêmement prudent dans l'interprétation de ses résultats.

Cette étude n'est en fait que la première ébauche d'un travail qui doit être complété par l'étude graphique des différentes variables prises deux à deux, si elles sont liées, par l'étude des corrélations partielles, par la recherche d'autres corrélations plus précises à partir des premiers éléments qui en laissent pressentir l'existence, enfin par l'adjonction d'autres cas, qui permettront peut-être de mettre en évidence d'autres corrélations non décelées jusqu'à présent en raison du trop faible nombre des observations ayant pu être exploitées. C'est ainsi que le questionnaire d'enquête, qui a été mis au point pour l'étude de nos quatorze observations et l'établissement des corrélations, va être utilisé pour l'étude de nouveaux cas de formes "dites curables".

B - CORRELATIONS ENTRE LES FORMES "DITES CURABLES" ET LES FORMES MORTELLES DU SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE -

Il nous a paru intéressant de comparer, tant du point de vue clinique et biologique que du point de vue anatomique, les quatorze observations de formes "dites curables" faisant l'objet de notre travail et les vingt et une observations de formes mortelles du syndrome hémolytique et urémique étudiées récemment dans le service et devant faire l'objet d'une publication (36).

I - Corrélations cliniques.

A - Etude des caractéristiques générales.

1 - Age de début.

En prenant comme limite entre nourrissons et grands enfants l'âge de 18 mois, on constate que la série des formes mortelles comporte douze nourrissons et neuf grands enfants, alors que celle des formes "dites curables" comprend douze nourrissons et, seulement deux grands enfants.

2 - Sexe.

La série des formes curables comporte une proportion un peu plus

élevée de garçons (10 garçons pour 4 filles contre 13 garçons pour 8 filles dans la série des formes mortelles).

3 - Distribution dans l'année.

L'étude de la répartition dans le temps des formes mortelles fait apparaître qu'elles se situent entre les années 1949 et 1965, avec une fréquence dans cette série de un à deux cas chaque année, sauf en 1954 et 1962, où la fréquence était respectivement de trois et quatre cas. A cette liste, il convient d'ajouter deux formes mortelles suivies en 1966 et qui ne figurent pas dans la série étudiée.

Les formes curables, elles, sont apparues dans les années 1958, 1964, 1965, 1966 ; les fréquences les plus importantes sont notées en 1965 et 1966 (six et cinq observations).

4 - Distribution saisonnière.

La distribution saisonnière dans les deux séries fait apparaître que si, dans les formes curables, la fréquence maxima se situe au mois d'août, dans les formes mortelles, elle est au mois de septembre, mais aussi aux mois de janvier et mars.

L'établissement d'une moyenne saisonnière pour l'ensemble des deux séries. fait ressortir un maximum d'atteintes, d'une part aux mois d'août et septembre, d'autre part aux mois de janvier à mars.

5 - Etude des symptômes rencontrés pendant la phase de début.

Dans les formes mortelles, elle permet de retrouver, comme dans les formes curables, fièvre, signes rhino-pharyngés, signes digestifs. Par contre, l'ictère, les douleurs abdominales, qui sont des manifestations propres à la maladie du grand enfant, ne sont pas rapportés dans les formes curables où prédominent, ainsi qu'il a été dit, les observations de nourrissons.

L'étude de la durée de cette phase n'apporte aucun élément permettant de différencier les deux séries.

B - Etude comparative des grands syndromes.

1 - L'anémie hémolytique.

Son intensité est très différente dans les formes "dites curables"

et dans les formes mortelles. Cette différence ne peut être mise en évidence par la comparaison des taux de globules rouges lors de l'admission, qui dans les deux séries, sont également répartis entre 3 600 000 et 1 000 000. Cette différence n'apparaît pas non plus dans les écarts entre le nombre initial et le nombre minimum de globules rouges, écarts qui sont parallèles et d'importance variable dans les deux séries. Enfin, le chiffre minimum de globules rouges peut descendre aussi bas dans les formes curables que dans les formes mortelles.

La différence fondamentale entre les formes mortelles et les formes curables apparait dans la réaction à la transfusion, qui peut être mesurée par la qualite, la rapidité et la durée de cette réaction.

Dans les formes "dites curables", on observe, après une ou deux transfusions, une remontée rapide et importante du nombre des globules rouges, et une ou plusieurs rechutes lentes, à nouveau bien compensées par les transfusions. Ainsi, cette remontée nette, suivie de rechutes de moins en moins importantes, montre que, si elle existe, l'hémolyse est relativement modérée : le nombre des transfusions nécessaires n'a jamais dépassé six ; le recours à une exsanguino-transfusion a été nécessaire seulement deux fois ; enfin, dans quelques cas, il a suffi d'une unique transfusion pour compenser l'hémolyse.

Dans les formes mortelles au contraire, du moins dans les formes non anuriques, l'hémolyse est subintrante. Le chiffre de globules rouges, reste, immuable, tel qu'il a été trouvé au début, ou bien continue de descendre. Les transfusions se succèdent jour après jour, sans apporter la moindre modification. C'est ainsi qu'ont été effectuées, dans presque tous les cas, sans aucun résultat, malgré une régénération médullaire très intense, une moyenne de neuf à douze transfusions et de une à trois exsanguino-transfusions.

Dans les quelques observations où une remontée du nombre des globules rouges a pu être observée, accompagnée d'une rémission partielle des autres symptômes, une nouvelle poussée de déglobulisation est rapidement survenue. Cette poussée n'était pas, comme dans les formes curables, repérée uniquement par la numération des hématies, mais s'accompagnait des autres signes cliniques (signes hémorragiques, signes neurologiques, urémie) qui caractérisent la maladie.

2 - Le syndrome hémorragique.

La différence entre les deux séries (formes mortelles et formes "dites curables" ne tient ni à l'intensité des manifestations cliniques, qui peut être analogue, ni à l'importance de la thrombopénie, qui est similaire. Cette différence résulte de l'apparition, dans les formes mortelles, de rechutes hémorragiques cliniques, survenant après le dixième jour, alors que, dans les formes curables, les rechutes, quand elles se produisent, portent uniquement sur le nombre des plaquettes et n'entraînent pas, sauf exception, de manifestation clinique.

3 - Le syndrome rénal

Son étude peut être menée en distinguant, à l'intérieur des deux séries de cas, selon qu'il y a, ou non, anurie.

Formes avec anurie.

Dans les formes mortelles, on constate que sur les vingt et un malades, onze sont morts d'anurie.

Dans huit cas, l'anurie est apparue au tout début de la maladie, brutalement, et la mort est survenue entre trois et douze jours après.

Dans trois cas, l'anurie est apparue secondairement :

- après un collapsus, au onzième jour de la maladie, dans un cas.
- au septième jour d'une forme avec hémolyse subintrante, dans un deuxième cas.
- vers le quarantième jour, dans un troisième cas, où la maladie, évoluant depuis six semaines avec l'étiquette d'hépatite, n'a été diagnostiquée qu'en présence d'une anurie qui a entraîné la mort en deux jours.

Toutes ces observations, sauf la dernière, correspondent à des lésions anatomiques de nécrose corticale.

Dans les formes "dites curables", l'anurie revêt une forme bien différente. Elle n'est constatée que dans trois observations, dure peu de temps et survient dans des circonstances qui la différencient de l'anurie observée dans les formes mortelles :

- dans un cas, elle est contemporaine d'une défaillance cardiaque;

- dans deux cas, l'anurie survient après une réhydratation excessive destinée à compenser la diarrhée du début, prise à tort pour une déshydratation banale, et cesse dès l'instauration d'un régime adéquat.

Formes avec oligurie ou diurèse conservée.

Dans la série des formes mortelles, la diurèse des dix cas restants se répartit de la façon suivante :

- oligurie modérée dans deux observations,
- oligurie importante suivie d'une anurie terminale dans deux observations,
- diurèse normale dans six observations, entre 30 et 50 ml./kg., avec oligurie seulement terminale.

Cette répartition contraste avec celle observée dans les formes "dites curables" où, hormis deux cas, la diurèse a toujours été abaissée dès le début, l'oligurie durant six jours au minimum, seize jours au maximum.

La comparaison du taux d'urée sanguine à l'admission, dans les deux séries, montre une différence significative :

- l'urémie à l'admission est inférieure à 2,5 g/l. dans douze cas sur quatorze pour les formes curables, alors qu'elle est inférieure à ce taux dans seulement dix cas sur vingt et un dans les formes mortelles. Sur ces douze cas de formes curables, huit ont une urée inférieure à 1,8 g./l. contre seulement quatre cas sur dix dans les formes mortelles.

Mais la notion de forme "dites curables" n'exclut pas l'élévation de l'urée sanguine : dans cinq cas, l'urémie a atteint ou dépassé 3 g./l Dans un cas, elle a dépassé 4 g./l.

L'étude de l'hématurie ne fait pas apparaître de différence sensible entre les deux séries. C'est ainsi qu'il n'y a pas plus d'hématuries macroscopiques dans les formes mortelles.

L'étude de l'albuminurie, mesurée en grammes par 24 heures, montre une différence considérable entre le taux maximum des deux séries : le taux maximum de l'albuminurie des formes curables reste dans douze cas inférieur à 2 g./24 h., et, dans deux cas seulement, s'élève à 3 et 5 g./24 h. Celui des formes mortelles varie entre 3,80 g./24 h. et 12 g./24 h.

L'étude de la protidémie et du taux de sodium plasmatique fait apparaître dans les formes mortelles des modifications similaires (hypoprotidémie) ou plus intenses (hyponatrémie) que dans les formes curables, mais ces dosages n'ont été pratiqués que dans un nombre limité d'observations. La fréquence de l'hypoprotidémie isolée et des syndromes néphrotiques biologiques est identique dans les deux séries.

Le chlore plasmatique, dans les cas où il est étudié, est, pour les formes mortelles, à un taux encore inférieur à celui des formes curables (70 mEq/l. dans quatre observations).

L'analyse du taux du potassium plasmatique qui, contrairement à celle des autres électrolytes sanguins, a été faite fréquemment dans les formes mortelles, permet de remarquer que, en dehors des formes anuriques, le taux de potassium plasmatique est extrémement bas, entre 2,2 et 2,5 mEq/l., alors que dans les formes curables, il s'abaisse aux alentours de 3,3 - 3,2 et descend, dans deux cas seulement, au-dessous de 3 mEq/l.

4 - Le syndrome neurologique .

Si la symptomatologie (convulsions, torpeur, subcoma) est à peu près similaire dans les deux séries, il n'en va pas de même de la date d'apparition des symptômes. Apparaissant dès le premier jour dans les formes curables et durant en général un à trois jours (avec, et dans un seul cas, une persistance pendant sept jours), les signes neurologiques, dans les formes mortelles, surviennent, selon les malades, soit au premier jour, soit à des dates beaucoup plus tardives (jusqu'au 60ème jour). Ils correspondent souvent à des poussées cliniques ultérieures et sont associés à d'autres manifestations de la maladie (anémie hémolytique, signes hémorragiques et thrombopénie, parfois hypertension), tandis que l'urée sanguine, qui n'avait jamais sensiblement baissé, remonte. Parfois, les convulsions très tardives, sont terminales.

5 - Modifications de la tension artérielle.

On a vu déjà que, dans les formes curables, la tension artérielle était fréquemment élevée, et ceci à n'importe quel moment de la phase aiguë (dans dix cas sur quatorze). Dans les formes mortelles, sur 18 cas que leur dossier permet d'étudier sur ce point, on trouve neuf hypertensions artérielles survenant soit au début, soit dans le courant de la phase aiguë et deux hypertensions artérielles terminales.

Dans la série des formes curables, un collapsus a été noté une fois en cours d'exsanguino-transfusion, dans la série des formes mortelles, deux collapsus par hyponatrémie ont été observés.

Il n'existe donc pas de différence sensible entre les deux séries en ce qui concerne les modifications de la tension artérielle.

6 - L'évolution.

Dans les formes mortelles, l'évolution peut être brève (dans les formes anuriques) ou plus prolongée dans les formes non anuriques, durant de 30 à 60 jours. Dans ce dernier cas, l'évolution, dominée par l'hémolyse subintrante, voit, en même temps que la prolongation de celle-ci, l'aggravation de tous les autres symptômes.

Dans quelques cas, où l'hémolyse est un peu moins intense, on a l'impression de poussées cliniques, mais celles-ci ne sont jamais séparées par une rémission complète des symptômes et les nouvelles poussées viennent souvent aggraver une insuffisance rénale déjà sensible.

Dans un seul cas, s'est dessinée au douzième jour, chez un nourrisson de 9 mois, une amélioration avec baisse de l'urémie et de l'albuminurie, analogue à celle décrite dans les formes curables. Mais au dix-septième jour est survenue, en même temps qu'une poussée fébrile à 39°, avec éruption morbilliforme généralisée et de multiples adénopathies, une rechute de l'hémolyse et une augmentation de l'albuminurie entraînant une issue fatale.

7 - Traitement.

Dans les observations de formes mortelles, en plus des transfusions, des exsanguino-transfusions, de la cortico-thérapie, deux dialyses péritonéales ont été faites dans un cas. Un traitement par l'héparine a été prescrit dans deux observations :

- au taux de 50 mg/j chez un nourrisson de 10 mois, au quatrième jour d'une anurie ; il n'a pas été suivi d'effet et le décès est survenu au douzième jour ;

- au taux de 200 mg/j chez un garçon de 13 ans, du 18ème au 25ème jour, alors qu'existait déjà une insuffisance rénale stationnaire. Il n'a pas empêché la survenue d'une rechute et le décès au 35ème jour.

Le caractère tardif de cette prescription ne permet pas de tirer de ces deux cas une conclusion quelconque quant au bien-fondé du traitement par l'Héparine.

II - Corrélations anatomo-pathologiques.

La comparaison des documents anatomiques dans les deux séries d'observations (formes mortelles et formes "dites curables") permet d'affirmer l'identité de la lésion élémentaire dans tous les cas. Toutefois plusieurs différences peuvent être notées.

A - Tableau anatomique d'ensemble.

1. Dans les formes mortelles, trois tableaux différents sont notés à l'autopsie :

a - la micro-angiopathie thrombotique à localisation exclusivement rénale (11 cas).

b - la nécrose corticale, tantôt diffuse et symétrique, tantôt en foyers (8 cas).

c - le purpura thrombotique thrombo-cytopénique, où les lésions rénales sont celles de la micro-angiopathie thrombotique, mais où il existe en plus des lésions vasculaires disséminées dans les autres organes (2 cas).

2. Dans les quatorze cas de formes "dites curables", il n'a été observé qu'un seul tableau, celui de micro-angiopathie thrombotique. Mais :

a - on ne peut exclure pour aucun des cas la possibilité d'un purpura thrombotique thrombo-cytopénique, puisque seuls les reins de ces malades ont été examinés. Ce diagnostic est d'ailleurs suggéré par certaines observations, telles que les observations n° 1 et n° 3, où des épisodes neurologiques isolés sont survenus deux ans après le syndrome hémolytique et urémique.

b - une réserve doit, d'autre part, être faite en ce qui concerne l'observation n° 2, où la constatation d'un infarcissement hémorragique de l'interstitium ne permet pas d'exclure avec certitude une nécrose

corticale en foyers (Fig.4). Les constatations anatomiques faites dans les formes mortelles ont en effet montré que, en dehors des zones de nécrose corticale, les lésions parenchymateuses étaient tout à fait comparables à celles de la micro-angiopathie thrombotique.

B - Les lésions glomérulaires sont plus étendues dans les formes mortelles, où 80 à 100 % des glomérules sont touchés, et plus intenses, avec une atteinte de tous les capillaires glomérulaires dans tous les glomérules.

C - La présence de thromboses fibrinoïdes intra-capillaires, même si celles-ci ne sont pas toujours très diffuses (puisqu'elles affectent de 5 à 80 % des glomérules) est pratiquement constante dans les formes mortelles. Il n'existe qu'une observation, dans laquelle l'enfant est mort deux mois après le début du syndrome hémolytique et urémique, où elle n'a pas été notée.

Dans les formes curables, ces thromboses n'ont été observées que dans cinq cas, et encore étaient-elles très peu diffuses.

D - Les lésions artériolaires sont constantes et beaucoup plus diffuses et intenses dans les formes mortelles, alors qu'elles sont modérées, et parfois difficiles à trouver, dans les formes curables.

L'existence de thromboses intra-artériolaires est beaucoup plus fréquente dans les formes mortelles et n'a été notée, dans les formes "dites curables", que dans un cas (Obs. n° 9).

De même, la constatation de lésions des artères interlobulaires n'est pas rare dans les formes mortelles, alors qu'elle n'a été faite, pour les formes dites curables, que dans une observation (N° 9).

E - Enfin les lésions tubulaires et interstitielles sont beaucoup plus marquées dans les formes mortelles.

*

Ces divers éléments devraient permettre de formuler un pronostic lors de l'examen d'une biopsie rénale pratiquée au décours d'un syndrome hémolytique et urémique. Si, en effet, les lésions glomérulaires et vasculaires sont intenses et diffuses, les chances de survie sont moindres.

Il est intéressant à cet égard de rappeler une observation rapportée par CHRISTIAENS (18) : chez un enfant de 13 ans 1/2 atteint de syndrome hémolytique et urémique, une biopsie rénale pratiquée au 15ème jour de la maladie montre des lésions sévères de micro-angiopathie thrombotique dans la totalité des glomérules et dans la plupart des artérioles, sans aucune thrombose. Après une amélioration passagère, l'enfant devait décéder un mois 1/2 après le début de la maladie, malgré des dialyses péritonéales répétées. On devait observer à l'autopsie les mêmes lésions plus évoluées, et surtout la présence de thromboses intra-capillaires dans 20 % des glomérules, et de thromboses intra-artériolaires.

*

Ainsi peuvent être rassemblés, ou au moins esquissés, certains éléments faisant apparaître les particularités de la forme "dite curable" du syndrome hémolytique et urémique et devant permettre, à plus longue échéance, de porter un pronostic en présence de malades atteints de ce syndrome.

Les éléments rapportés dans le présent chapitre ne sont toutefois qu'un premier pas avant des études plus exhaustives. La comparaison des formes mortelles et des formes "dites curables" devrait, pour être concluante, être menée sur des ensembles plus importants. De même, la recherche des corrélations entre les différents symptômes des formes "dites curables" doit être étendue à d'autres observations et poursuivie avec des méthodes statistiques plus affinées.

CHAPITRE IV

C O M M E N T A I R E S E T D I S C U S S I O N

Les formes "dites curables" du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant ont fait l'objet de nombreuses publications. Dans celles-ci, on retrouve quatre vingt dix huit observations, dont l'histoire clinique est évocatrice des formes "dites curables" de ce syndrome, mais dont le diagnostic n'est pas confirmé par ponction biopsie rénale (14 : 1 cas ; 2 = 4 cas ; 29 = 9 cas ; 8 = 1 cas ; 1 = 2 cas ; 22 = 1 cas; 48 = 1 cas ; 63 = 1 cas ; 69 = 1 cas ; 47 = 1 cas ; 84 = 1 cas ; 76 = 1 cas ; 71 = 1 cas ; 46 = 2 cas ; 34 = 3 cas ; 82 = 4 cas ; 40 = 5 cas ; 70 = 4 cas ; 80 = 1 cas ; 33 = 1 cas ; 44 = 2 cas ; 38 = 3 cas ; 13 et 68 = 3 cas ; 73 = 3 cas ; 75 = 1 cas ; 64 = 3 cas ; 53 = 4 cas ; 67 = 1 cas ; 51 = 2 cas ; 58 = 1 cas ; 66 = 3 cas ; 45 = 10 cas ; 50 = 9 cas ; 23 = 2 cas ; 79 = 3 cas ; 6 = 2 cas ; 25 = 1 cas) et trente quatre observations comportant, outre l'étude clinique, une étude anatomo-pathologique du rein.

On doit mettre à part de ce dénombrement la statistique de GIANANTONIO qui, dans son étude la plus récente (32), porte sur 162 cas, répartis sur neuf années. Si cet auteur donne en effet un taux de mortalité de 20,9 %, le nombre des formes "dites curables" n'est pas précisé ; d'autre part, le nombre des cas avec biopsie, qui était de 3 dans les précédentes publications de cet auteur, ne semble pas avoir été augmenté : ces 3 cas avec biopsie sont inclus dans la série des 34 observations susvisées.

C'est à cette série de 34 observations comportant une étude clinique et anatomo-pathologique que fait suite notre travail. Après une analyse des éléments fournis par les observations de la littérature, on étudiera les particularités présentées par les cas de notre série, avant de discuter les questions qui demeurent encore non résolues.

I - ANALYSE DE LA LITTERATURE -

A - Etude clinique (Tableau XV) -

Les documents cliniques relatifs à des formes "dites curables" du syndrome hémolytique et urémique et comportant une étude anatomo-pathologique sont au nombre de 34 et se répartissent ainsi :

BLECHMAN (9), SHUMWAY (74), Mac WHINNEY (52), MARCEL (54), KAPLAN (41), BUKOWSKI (15), DARIDON (21), BARTMAN (5), MOTA (62) rapportent une observation chacun. Deux observations sont étudiées par BACHELLERIE (3). Trois observations sont analysées par GIANANTONIO (30), PIEL (66) et H. MARTIN (56), une des observations de cette dernière ayant été publiée par BOUISSOU (10, 11, 12). CHAPTAL (17) rapporte quatre observations et LIEBERMAN (45) onze observations.

1 - La date de survenue de la maladie n'est pas précisée dans les onze cas de LIEBERMAN (45), dans les trois cas de GIANANTONIO (30) et dans le cas de MOTA (62). Les autres cas s'échelonnent entre 1948 et 1965. On note un cas en 1948 (74), un cas en 1950 (9), trois cas en 1959 (54, 15, 21), deux cas en 1960 (41, 5), un cas en 1961 (56), deux cas en 1963 (17, 66), cinq cas en 1964 (56, 17, 66, 3, 3), et quatre cas en 1965 (56, 17, 17, 66).

La répartition de ces mêmes cas selon le mois de maladie fait apparaître un maximum de fréquence pour la période décembre-janvier, pour la période mars-avril et pour la période juin-septembre.

L'âge de survenue est inférieur à dix huit mois dans dix neuf cas et compris entre dix huit mois et trois ans dans onze cas ; il est respectivement de cinq, sept, onze et quatorze ans dans les quatre autres cas.

Enfin il faut signaler que la répartition par sexe est à peu près égale : le syndrome frappe dix neuf filles et quinze garçons.

2 - Les signes de découverte du syndrome peuvent être classés en deux catégories :

a - Les signes non encore évocateurs du syndrome hémolytique et urémique et qui précèdent son apparition. Ce sont la fièvre, les signes

TABLEAU XV - ETUDE DE LA LITTERATURE

AUTEURS	DATE	AGE	SEXE	SYNDROME HEMATOLOGIQUE				SYNDROME RENAL				T. A. *	Signes Neurologiques	TRAITEMENT	RECUL	EVOLUTION	ANATOMO - PATHOLOGIE
				ANEMIE	Hémolyse	Syndrome hémorragique		Sang	Urines								
				Chute des Gr *		Clinique	Plaquettes (en milliers)	Urée en g/l	Alb. *	Hém. *	Diurèse *						
BLECHMAN (9)	1950 Sept.	21 ms	F	Gr = 3				3,17	23	+	A	12/8	+	1 exanguino transfusion		2 poussées	Biopsie rénale droite et gauche
SHUMWAY (74)	1948 Janv.	21 ms	F	Hb = 5.2	+	+	↘	0,90	+	+	ol.	13/7		transfusions	Durée totale 12 ans	7 poussées	Biopsie rénale 5 ans après début
Mc WHINNEY (52) (même malade)	1957 Nov.	11 ans		Hb = 6,3	+		26,0	1,92 persistante	+	+		15/9		splénectomie au bout de 5 ans		3 poussées décès à 14 ans anurie	Autopsie 12 ans après début
MARCEL (54)	1959 Avril	5 ms	F	Gr = 2	?		360,0	1,45	+	+	A	13/5	+	1 exanguino transfusion 3 transfusions			Biopsie rénale 2 mois après
KAPLAN (41)	1960 Juin	1 ms	M	Gr = 1,6	+	+	60,0	1,1	6	+	N	13/6		Transfusions Prednisone		H.T.A. secondaire	Biopsie rénale 23ème jour et 7ème mois Microscopie électronique
BUKOWSKI (15)	1959 Août	14 ans	M	Hb = 6,2	+	+	80,0	2	+	+		16/9	+	Transfusions Prednisone	2 ans	Concentration maxima 1024 Bilan normal	Biopsie rénale 30ème jour
DARIDON (21)	1959 Nov.	7 ms	F	Gr = 2	+		71,0	2	32		A	17/10	+		2 ans	H.T.A. secondaire	Biopsie rénale 4 mois après et 2 ans après
GIANANTONIO (30) cas n° 14		20 ms	M	Hb = 4,50				3,10	+	+	ol.	H.T.A. IC *		1 exanguino transfu-transfusion 2 transfusions		H.T.A. secondaire	Biopsie rénale
cas n° 17		7 ms	M	Hb = 5,8			↘	1,75	+	+	ol.					H.T.A. insuffisance rénale	Biopsie rénale
cas n° 24		30 ms	F	Hb = 4,8		+	↘	3,9								H.T.A.	Biopsie rénale
BARTMAN (5)	1960 Sept.	6 ms	M	Gr = 1,9	+	+	56,0	1,2	5	+				Transfusions Prednisone		1 poussée ultérieure	Biopsie rénale 10ème jet 18 mois Microscopie électronique sur les 2
MOTA (62)		3 ans	M	Hb = 7,9		+	32,0	1,6	+	+	ol.	16/12		Transfusions			Biopsie rénale
H. MARTIN (56) cas n° 1 (10.11.12)	1961 Déc.	5 ans	M	Gr = 1,9	+	+	80,0	2,5	6,4	+	ol.	12/7		Prednisone	3 ans	Bilan normal	Biopsie rénale 2 mois Microscopie électronique
cas n° 2	1964 Août	7 ms	F	Gr = 1,6		+	50,0	2,7	8	+	ol.			Transfusions	10 mois	Bilan normal	Biopsie rénale 15ème jour
cas n° 3	1965 Juil.	8 mois	F	Gr = 2	+	+	50,0	1	5,5	+	ol.		Somnolence	Transfusions	6 mois	Bilan normal	Biopsie rénale 12ème jour

TABLEAU XV - ETUDE DE LA LITTERATURE (suite)

AUTEURS	DATE	AGE	SEXE	SYNDROME HEMATOLOGIQUE				SYNDROME RENAL				T.A. *	Signes Neurologiques	TRAITEMENT	RECUL	EVOLUTION	ANATOMO - PATHOLOGIE
				ANEMIE Chute des Gr*	Hémolyse	Syndrome hémorragique Clinique	Syndrome hémorragique Plaquettes (en milliers)	Sang Urée en g/l	Urines Alb.*	Urines Hém.*	Urines Diurèse*						
CHAPTAL (17) cas n° 1	1963 juin	4 ms	F	Gr = 1,7	+		100,0	0,60	4	+	N	6/4		2 transfusions Prednisone	1 an	Bilan normal Fonctions rénales normales	Biopsie rénale 20ème jour - 2 mois et 5 mois après.
cas n° 2	1964 Mars	12 ms	F	Gr = 2	+	+	45,0	1,34	2,10	+	ol.	18/10		Héparine 100 mg/8j 3 Transfusions	5 mois	Bilan normal mais H.T.A.	Biopsie rénale 1 mois et 3 mois après
cas n° 3	1965 Avril	8 ms	F	Gr = 1,4	+	+	5,0	1,7	3	+	280 cc	8/4		4 transfusions	6 mois	Concentration 1025	Biopsie rénale 2 mois après
cas n° 4	1965 Août	3 ms	F	Gr = 1,5	+	+	25,0	1,3	3	+	100 cc	N		4 transfusions	5 mois	Concentration = N clearance = N	Biopsie rénale 17ème jour et 5 mois après
PIEL (66) cas n° 4	1963 Déc.	11 ms	M	Hb = 10		+	44,0	0,80	+	+	A	16/10		Dialyse péritonéale	1 an		Biopsie rénale 32ème jour
cas n° 5	1964 janv.	37 ms	M	Hb = 8		+	↘	5	+	+	ol.	H.T.A +++			22 mois	clearance ↘ HTA secondaire	Biopsie rénale 12 mois après
cas n° 8	1965 Sept.	11 ans	F	Hb = 7,5		+	35,0	2,6			A			Héparine Dialyse péritonéale			Biopsie rénale 1 mois après
BACHELLERIE (3-24) cas n° 1	1964 Mai	8 ms	F	Gr = 1,7	+	+	42,0	2,7	4	+	ol.	21	+	8 transfusions	23 mois	H.T.A. secondaire + albuminurie	Biopsie rénale 24ème j. et 10 mois après. Microscopie électronique
cas n° 2	1964 Nov.	5 ms	M	Gr = 1,7	+	+	130,0	1,8	10	+	ol.	12/9	+	13 transfusions-Héparine 16 mg/Kg pendant 6 j à partir du 8° mois	17 mois	Bilan normal	Biopsie rénale 21 jours Microscopie électronique
LIEBERMAN (45) cas n° 3		7 ms	M	Hb = 4,8	+	+		1,2	+	+		6		1 transfusion			Biopsie rénale 28ème jour
cas n° 5		8 ms	M	Hb = 6,9	+		N	1,2	+	+		15/11		2 transfusions. Tt antihypertenseur			Biopsie rénale 18ème jour
cas n° 6		7 ans	M	Hb = 5,1			N	2	+	+		17/3		1 transfusion. Tt antihypertenseur			Biopsie rénale 17ème jour
cas n° 8		22 ms	F	Hb = 4,6	+		N	5	+	+		12/8		3 transfusions digitaline			Biopsie rénale 6 mois après
cas n° 9		3 ans	M	Hb = 4,8	+	+	10,0	3,6	+	+		12/8		7 transfusions			Biopsie rénale 26ème jour
cas n° 10		3 ans	M	Hb = 6,5			3,0		+	+				Prednisone 2 transfusions	4 ans	Clearance créatinine HTA modérée ↘	Biopsie rénale 20 mois et 50 mois après
cas n° 11		2 ans 1/2	F	Hb = 5,8	+	+	392,0	1,40	+	+		10/6		1 transfusion			Biopsie rénale 17ème jour
cas n° 14		7 ms	F	Hb = 5,8	+		30,0	3	+	+		14/9		6 transfusions			Biopsie rénale 15ème jour
cas n° 16		7 ms	F	Hb = 5,3	+	+	90,0	3	+	+		13	+	21 transf., dialyse péritonéale. Tt antihypertens. Digitaline			Biopsie rénale 2 ans après
cas n° 18		11 ms	F	Hb = 6,4		+	66,0	2,4	+	+		14/9		10 transf., digitaline Tt antihypertenseur		HTA secondaire clearance ↘	Biopsie rénale 6 mois après
cas n° 19		3 ans	F	Hb = 3,7	+	+	11,0	3	+	+		11		5 transfusions			Biopsie rénale 21ème jour
MALLET (53) cas n° 5	Obs. n° 7 de notre étude																

LEGENDE : Anémie : Gr : Globules rouges en millions - Alb. : Albuminurie en g/l - Clearance : Clearance en ml/min/1,73 m2
Hém. : Hématurie - Hb : Hémoglobine en g/100 ml
Concentration : pouvoir de concentration maxima du rein
T.A. : tension artérielle H.T.A. : Hypertension artérielle
IC : insuffisance cardiaque
Diurèse : A : Anurie - ol. Oligurie

rhino-pharyngés et respiratoires, les signes digestifs.

- La fièvre a été notée 14 fois (9, 74, 15, 30, /cas 14, 17, 24/, 5, 62, 58 /cas n°1, 2, 3, 4/, 66 /cas 4/, 3 /cas 1/).

- Les signes rhinopharyngés et respiratoires :

. une rhinopharyngite a été signalée trois fois (66 /cas 8/, 3 /cas 1 et 2/) ;

. une angine également trois fois (54, 15, 66 /cas 4/) ;

. une otite une fois (3 /cas 2/) ;

. des signes respiratoires, toux, bronchite, etc ... ont été notés trois fois (74, 56 /cas n° 1/, 3 /cas n° 1/).

- Les signes digestifs sont :

. L'anorexie une fois (56) ;

. les vomissements cinq fois (41, 30 /cas n° 24/, 17 /cas n° 4/, 66 /cas n° 8/, 3 /cas n° 1/) ;

. une diarrhée dix neuf fois (30 /cas 14, 17, 24/, 17 /cas 1, 2, 3/, 66 /cas 4, 5, 8/, 3 /cas 1, 2/, 45 /cas 3, 6, 8, 9, 10, 11, 14, 16/) ;

. et des douleurs abdominales quatre fois (30, /cas n° 24/, 66 /cas n° 5, 8/, 45 /cas n° 6/).

b - Les signes déjà évocateurs du syndrome hémolytique et urémique : pâleur, ictère, signes hémorragiques divers.

- la pâleur a été notée comme un des premiers symptômes neuf fois (54, 56 /cas n° 3/, 45 /cas n° 3, 5, 9, 11, 14, 18, 19/).

- un ictère a été noté une fois (66 /cas n° 8/).

- les signes hémorragiques divers sont :

. des rectorragies trois fois (30 /cas n° 24/, 62, 66 /cas n° 4/);

. un moelena cinq fois (41, 66 /cas n° 5/, 3 /cas n° 1/, 45 /cas n° 11, 18/) ;

. un epistaxis deux fois (15, 66 /cas n° 8/) ;

. des vomissements sanglants une fois (56 /cas n° 2/).

3 - Phase aiguë.

Si l'on considère comme phase aiguë de la maladie celle qui associe syndrome hématologique, syndrome rénal, modifications de la tension artérielle et signes neurologiques, l'étude des 34 observations de la littérature permet les constatations suivantes :

a - Le syndrome hématologique.

1. L'existence d'une anémie est prouvée dans les 34 cas.

α - Sa nature hémolytique n'est précisée que dans vingt cinq cas (74, 41, 15, 21, 30 [cas n° 24], 5, 56 [cas n° 1, 2, 3], 17 [cas n° 1, 2, 3, 4], 3 [cas n° 1, 2], 45 [cas n° 3, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 18, 19]).

Elle est démontrée par la mise en évidence de l'un ou de plusieurs des symptômes suivants, qui peuvent être associés :

. une réticulocytose élevée dans vingt trois observations (74, 41, 15, 21, 30 [cas n° 24], 5, 56 [cas n° 3], 17 [cas n° 1, 2, 3, 4], 3 [cas n° 1, 2], 45 [cas n° 3, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 18, 19]), avec, dans quatre de ces observations (17 [cas n° 1, 2, 3, 4]), une moëlle riche et érythroblastique ; (1).

. un taux de bilirubinémie un peu élevé, mais dépassant rarement 35 mg./l. (41, 21, 30 [cas n° 24], 56 [cas n° 1, 2], 17 [cas n° 1, 2, 3], 3 [cas n° 2], 45 [cas n° 9, 11, 14, 16, 18, 19]) ;

. une hépatosplénomégalie ou une hépatomégalie isolée (15, 5, 17 [cas n° 3], 3 [cas n° 2], 45 [cas n° 3, 5, 9, 11, 14, 16, 18]).

β - Des déformations des hématies sont notées dans vingt sept observation (74, 21, 30 [cas n° 14, 17, 24], 5, 62, 56 [cas n°2, 3], 17 [cas n° 1, 2, 3, 4], 66 [cas n° 4, 5, 8, 1, 2], 45 [cas n° 3, 6, 8, 9, 11, 14, 16, 18, 19]).

---

(1). CHAPTAL (17) a pu mesurer dans un cas la durée de demi-vie de globules transfusés marqués au Chrome 51 et l'a trouvée très abaissée au début de la maladie (4 jours).

2. Le syndrome hémorragique.

- le syndrome hémorragique clinique (pétéchies, purpura, ecchymoses, épistaxis, moelena, rectorragies), est observé dans vingt trois cas (Tableau XV, colonne 7).

- la thrombopénie est cherchée dans trente et une observations. Elle n'est trouvée que dans vingt six d'entre elles, avec un taux de plaquettes allant de 130 000 à 5 000.

b - Le syndrome rénal.

1. sang : le taux d'urée sanguine (tableau XV, colonne 9), est connu dans trente trois observations, et il est élevé dans toutes, à l'exclusion de trois, où il est peu élevé aux taux respectifs de 0,60, 0,80 et 0,90 g./l.

Il s'élève jusqu'à 3 et 4 g./l. dans sept observations.

2. urines :

- L'albuminurie (Tableau XV, colonne 10) est signalée dans trente trois observations. Elle n'est chiffrée que dans onze observations, dans lesquelles elle varie entre 2 g./l. et 23 g./l.

- L'hématurie (colonne 11) est observée dans trente deux observations, rarement chiffrée en hématies/minute ou en hématies par champs, et, le plus souvent, estimée en croix.

- La diurèse (colonne 12) a été mesurée dans vingt observations. Elle est normale dans deux observations. On observe une oligurie dans treize observations, durant entre trois et quinze jours, et, dans cinq observations, une anurie. Celle-ci dure sept jours dans l'observation de MARCEL (54) et, après une exsanguino-transfusion, la diurèse reprend. La durée de l'anurie n'est pas connue dans l'observation de DARIDON (21). Elle est de cinq et dix jours dans les observations n° 4 et 8 de PIEL (66), nécessitant dans ces 2 cas une dialyse péritonéale, la deuxième malade ayant en outre reçu, à partir de la 36ème heure d'anurie et pendant 11 jours, de l'Héparine, (malheureusement, la description anatomo-pathologique de la biopsie rénale, qui aurait été trouvée normale, est quelque peu inattendue).

c - La tension artérielle.

Elle est mesurée dans 27 observations (tableau XV, colonne 13).

1. Pendant la phase aiguë, une hypertension est notée dans vingt et une observations. Dans 3 de celles-ci, elle est particulièrement sévère, entraînant : - une insuffisance cardiaque dans l'observation n° 14 de GIANANTONIO (30) ; - une encéphalopathie hypertensive, au quarante cinquième jour dans l'observation n°1 de BACHELLERIE (3) et à trois reprises, dans l'observation n° 5 de PIEL (66).

2. Ultérieurement, une hypertension survient dans dix cas, dont sept figurent parmi les 21 malades décrits au paragraphe précédent, ayant présenté une tension élevée pendant la phase aiguë. Pour les 3 autres malades - cas n° 17 et 34 de GIANANTONIO (30) et cas n° 10 de LIEBERMAN (45) -, le chiffre de la tension artérielle pendant la phase aiguë n'est pas indiqué.

Cette hypertension artérielle secondaire mal définie encore, en raison du faible recul, est décrite dans quelques cas comme isolée, contrastant avec un bilan rénal normal : KAPLAN (41), CHAPTAL (17), observation n°2. Dans d'autres (GIANANTONIO (30) n° 14 et 24), elle est signalée sans autre précision.

Ailleurs, il est indiqué qu'elle s'accompagne :

. soit d'une baisse de la clearance de la créatinine (PIEL (66) obs. n° 5, LIEBERMAN (45) obs. n° 10, 18).

. soit d'une "insuffisance rénale" (GIANANTONIO (30) cas n° 17).

. soit d'une albuminurie, dans l'observation n° 1 de BACHELLERIE (3) et dans l'observation de DARIDON (21). Dans cette dernière observation, une poussée hypertensive à 24 de maxima a déclenché 2 ans après, des convulsions généralisées avec coma. Cet épisode a régressé.

d - Les signes neurologiques.

Ils sont notés dans huit observations (Tableau XV, colonne 14).

Ces symptômes sont précoces dans cinq observations : simple somnolence comme dans le cas n° 3 de Madame MARTIN (56) ou, signes neurologiques plus marqués : convulsions généralisées isolées comme dans l'observation de BLECHMAN (9), l'observation n° 16 de LIEBERMAN (45), l'observation n° 2 de

BACHELLERIE (3) ; à prédominance droite dans l'observation de MARCEL (54) ; associées à une hémiplégie droite dans le cas de DARIDON (21).

Les signes neurologiques sont tardifs dans deux cas : convulsions avec hémiparésie gauche survenues au décours de la biopsie rénale dans l'observation de BUKOWSKI (15), coma au 45ème jour, en même temps qu'une poussée hypertensive, dans l'observation n° 1 de BACHELLERIE (3).

4 - Le traitement mis en oeuvre a comporté (Tableau XV, colonne 15) :

- des transfusions dans vingt six cas ; leur nombre va, selon les malades, de une à vingt et une ;

- trois exsanguino-transfusions (9, 54, 30 /cas n° 14/) ;

- trois dialyses péritonéales (66 /cas n° 4, 8/, 45 /cas n° 16/) ;

- de l'héparine = pendant huit jours, à la dose de 100 mg./j., dans le cas n° 2 de CHAPTAL (17) ; pendant onze jours, dans le cas n° 8 de PIEL (66) ; pendant six jours, à partir du 8ème jour, à la dose de 16 mg./kg., dans le cas n° 2 de BACHELLERIE (3) ;

- une décapsulation des deux reins (9) ;

- une splénectomie (74) ;

- de la Prednisone dans neuf observations (11, 15, 5, 56 /cas n°1/, 17 /cas n° 1/, 66 /cas n° 4/, 45 /cas n° 10, 16/) ;

- enfin de la digitaline et des antihypertenseurs lorsque l'état du malade l'a exigé.

5 - L'évolution ultérieure.

On peut mettre à part les dix observations analysées ci-dessus (§ . 3, C), où survient, après l'épisode aigu, une hypertension artérielle, isolée ou associée à des signes mal définies, qui est d'une durée indéterminée et d'un avenir incertain, - et les quatorze observations sur l'évolution desquelles on ne possède aucune indication.

Les dix autres observations de la série se répartissent en deux groupes (Tableau XV, colonnes 16 et 17):

- huit observations où sont signalés, avec un recul connu, des bilans normaux :

. BUKOWSKI (15) : bilan normal au bout de deux ans, quoique le pouvoir de concentration maxima du rein soit encore anormal (1024) ;

. H MARTIN (56) : bilans normaux dans ses trois observations au bout de trois ans, dix mois, six mois ;

. CHAPTAL (17) : bilans normaux au bout d'un an dans l'observation n° 1, au bout de 6 mois dans l'observation n° 6 (quoique le pouvoir de concentration maxima du rein ne soit qu'à 1025), au bout de cinq mois dans l'observation n° 4;

. BACHELLERIE (3) : bilan normal au bout de 17 mois.(obs. n°2)

- deux observations, où l'évolution ultérieure fait apparaître la notion de poussées.

. Dans l'observation de BARTMAN (5), cette indication est peu précise, et, s'il est fait état de poussées qui auraient associé anémie, hématurie microscopique, traces d'albuminurie, on ne connaît ni leur date d'apparition, ni leur intensité, ni leur durée, ni leur évolution finale.

. Dans l'observation très originale publiée par SHUMWAY (74), puis par Mc WHINNEY (54), où une évolution s'étendant sur 12 années conduit à l'issue fatale.

La maladie commence en janvier 1948, chez une petite fille de 21 mois, et est caractérisée par une anémie ayant tous les caractères de celle que l'on observe au cours du syndrome hémolytique et urémique, et succédant à une infection respiratoire avec fièvre. A cette époque, les urines auraient été normales. Après 4 ans de latence clinique complète, surviennent, à l'âge de 6 ans, chaque fois après une fièvre avec angine, trois poussées identiques associant : anémie hémolytique avec déformations particulièrement nettes des hématies (1) et diminution de la survie des hématies, ecchymoses, et thrombopénie prolongée, enfin syndrome rénal comportant urémie modérée, albuminurie, hématurie, et lors de certaines poussées, oligurie.

---

(1) SHUMWAY insiste sur les déformations des hématies, qui sont parallèles à la rapidité et à l'intensité de l'hémolyse ; il décrit les hématies comme hérissées de piquants s'étendant à partir d'elles comme des filaments.

L'année suivante, se produisent trois autres poussées identiques, toujours après angine et fièvre, et dans l'espoir d'une amélioration, une splénectomie est effectuée. A cette occasion, soit 5 ans après le début, une biopsie rénale gauche est pratiquée, qui permet d'observer des hématies dans la lumière des capillaires glomérulaires, une irrégularité de l'atteinte glomérulaire avec, dans certains glomérules, un floculus compact. La splénectomie n'est pas suivie d'effet.

A partir de l'âge de 11 ans 1/2, l'enfant est suivie par Mc WHINNEY (54) ; de nouvelles poussées surviennent, mais entre chacune d'elles, la tension artérielle, l'urémie restent élevées, les clearances s'abaissent ; l'enfant décède à 14 ans, en février 1960, au terme d'une insuffisance rénale avec anurie.

A l'autopsie on constate :

- une nécrose de coagulation dans le myocarde, le cortex cérébral, les surrénales, le foie ;
- des lésions vasculaires des petites artères et artérioles ;
- des lésions rénales :
  . lésions glomérulaires : coalescence des anses capillaires, épaississement de la membrane basale, thrombi fibrinoïdes dans les lumières des capillaires glomérulaires ;
  . lésions artérielles : prolifération endothéliale et thrombi ;
  . lésions tubulaires : pigment ferrique dans les tubes.

Malgré l'évolution prolongée et à rechutes successives qui n'a été rapportée, jusqu'ici, dans aucune autre observation, le tableau anatomique permet de penser qu'il s'agit bien du même syndrome : il est en effet comparable aux descriptions anatomo-pathologiques de ce syndrome figurant dans la littérature.

De cette analyse clinique des 34 observations avec biopsie rénale de la littérature, on retiendra les points suivants :

- Si le syndrome hémolytique et urémique sous sa forme "dite curable" frappe surtout des nourrissons, il atteint aussi un certain nombre d'enfants entre 18 mois et 3 ans, et quelques grands enfants.

- La durée de l'hémolyse n'est pas nettement précisée dans la littérature et seul MARCEL (54) insiste sur son caractère prolongé.

- La thrombopénie n'est pas signalée comme extrêmement fréquente, mais ceci signifie peut être seulement que le taux des plaquettes n'a pas fait l'objet de mesures régulières.

- L'anurie est rarement notée.

- Les données concernant les modifications de la tension artérielle sont assez précises et une hypertension est très fréquemment notée, surtout pendant la phase aiguë. L'hypertension ultérieure, quoique moins fréquente, est loin d'être exceptionnelle et, dans un cas, a entraîné des complications graves.

- Les signes neurologiques précoces sont peu fréquents et paraissent sans gravité ; les signes neurologiques apparaissant vers la fin de l'épisode aigu semblent être de plus mauvais pronostic.

- L'évolution ultérieure est, dans la plupart des cas, difficile à préciser, faute d'un recul suffisant.

B - Etude anatomo-pathologique.

Ainsi qu'il a été dit ci-dessus, un huitième seulement des observations publiées de formes "dites curables" du syndrome hémolytique et urémique comportent des documents anatomiques. Et dans les 34 observations qui comportent de tels documents, et qui sont étudiées ici, la plupart des auteurs fournissement peu de renseignements sur l'examen histo-pathologique des biopsies rénales examinées et n'insistent pas sur le caractère spécifique des lésions rencontrées.

C'est ainsi que PIEL (66) trouve un rein normal (Obs. n° 8) ; MARCEL (54) des glomérules d'aspect "foetal"; BUKOWSKI (15) note, sans plus de détails, la présence de thrombi dans les capillaires glomérulaires ; GIANANTONIO (30), qui ne précise pas la date à laquelle a été faite la biopsie rénale, note dans ses cas n° 14 ,17 et 24, un aspect de "glomérulo-néphrite proliférative chronique". MOTA (62) décrit un épaississement de la membrane basale des capillaires glomérulaires et des adhérences floculo-capsulaires. Tout au plus peut-on, à la lecture des compte rendus, constater l'inégalité de l'atteinte glomérulaire (BLECHMAN (9), SHUMWAY (74), PIEL (66) /cas n° 5 et 6/).

Certaines de ces publications méritent toutefois une analyse plus détaillée.

a - Les unes parce qu'elles comportent des biopsies très précoces. C'est le cas des observations n° 2 et 3 de la thèse de Madame MARTIN (56), où elle note une dilatation des capillaires glomérulaires avec tuméfaction et protrusion des cellules endothéliales dans les lumières, - avec thromboses intra-capillaires pour la biopsie pratiquée au 15ème jour, sans thrombose pour la biopsie pratiquée au 12ème jour -, et gonflement sous-endothélial des artérioles sans thrombose.

b - Les autres parce que la série rapportée est la plus importante de la littérature (LIEBERMAN (45)) et concerne 11 cas, dont 7 biopsies précoces pratiquées avant le 28ème jour de la maladie, et 5 beaucoup plus tardives, dont une biopsie itérative à 20 mois, puis à 50 mois.

Dans les biopsies précoces, ces auteurs notent une atteinte focale et segmentaire qu'ils qualifient de "glomerulitis", avec des croissants épithéliaux et la présence de thromboses intra-capillaires dans 3 des biopsies sur 7. Les "croissants épithéliaux" ne nous paraissent pas être une des caractéristiques de la micro-angiopathie thrombotique, même si on en observe ici comme dans d'autres néphropathies glomérulaires.

Dans les biopsies tardives, les auteurs observent 30 % environ de glomérules fibreux, tandis que les autres glomérules ne présentent plus que des lésions de "glomérulite" minine.

c - Certaines observations comportent des biopsies itératives.

1. KAPLAN (41), qui a pratiqué chez son malade 2 biopsies, au 23ème jour et au 7ème mois de la maladie, constate sur la première biopsie un aspect compatible avec le diagnostic de micro-angiopathie thrombotique et retrouve, sur la deuxième, 25 % de glomérules normaux, tandis que 60 % sont, soit en "pain à cacheter", soit "pseudo-kystiques". L'étude de cette biopsie en microscopie électronique n'apporte pas de renseignements importants et montre, outre une fusion des pédicelles, une abondance relative des cellules inter-capillaires.

2. De même DARIDON (21) rapporte un document au 4ème mois avec des thrombi dans les anses capillaires et, 2 ans après, avec 3 glomérules normaux, 3 glomérules hyalinisés et des artérioles en "bulbe d'oignon".

3. A cet égard le travail le plus intéressant est celui de CHAPTAL (17), qui étudie 4 malades chez lesquels des biopsies itératives ont été pratiquées : 3 pour le premier cas au 20ème jour, 2 mois et 5 mois après le début de la maladie, 2 pour les trois autres cas (1 mois et 3 mois pour le cas 2, 17ème jour et 2 mois pour le cas 3, 17ème jour et 5 mois pour le cas 4). Ces biopsies ont montré que le nombre des glomérules pathologiques est sensiblement le même sur la première et sur la deuxième ou éventuellement la troisième.

Il semble donc que, une fois l'épisode aigu terminé, et en l'absence bien entendu de nouvelles poussées, les lésions glomérulaires n'ont pas tendance à se généraliser. Par contre, l'aspect "typique" constaté sur les premiers documents s'estompe pour faire place à des lésions de fibrose glomérulaire non spécifiques ou à des rétractions du floculus agrandissant la chambre glomérulaire, accompagnées d'une accentuation de la fibrose interstitielle et d'atrophies tubulaires. Dans 2 cas (Obs. 2 et 3), ces auteurs notent la persistance des lésions artériolaires.

d - Enfin d'autres publications sont intéressantes parce qu'elles comportent une étude en microscopie électronique.

1. Il en est ainsi dans le cas rapporté par BARTMAN (5), où 2 biopsies sont pratiquées, la première au 10ème jour, la seconde 18 mois plus tard, et examinées en microscopie électronique.

Sur la première biopsie, les auteurs ont observé histologiquement des lésions compatibles avec le diagnostic de micro-angiopathie thrombotique et, en microscopie électronique, un épaississement irrégulier de la membrane basale par des dépôts sous-endothéliaux de substance hyaline, et une présence anormalement élevée de plaquettes.

Sur la deuxième biopsie, près de la moitié des glomérules sont fibreux, mais en microscopie électronique, dans les glomérules les moins altérés, on note encore des épaississements de la face interne de la membrane basale.

2. BOUISSOU (12), qui a consacré un article à l'étude ultra-microscopique du syndrome "néphro-anémique" n'a, sur les six cas rapportés, que 2 formes "dites curables". Il reconnait la spécificité de la lésion, qu'il appelle "glomérulose exsudative endo-membraneuse", en raison de l'irruption d'une substance plasmatique entre la membrane basale et les divers élements endomembraneux sans altération cellulaire primitive. Il décrit 4 phases évolutives de cet exsudat : installation, personnalisation, organisation et cicatrisation.

3. Enfin BACHELLERIE (3) confirme ces faits après étude en microscopie électronique d'une biopsie pratiquée au 21ème jour chez son cas n° 2 et d'une biopsie pratiquée 10 mois après chez son cas n° 1, pour lequel le diagnostic de microangiopathie thrombotique avait été porté sur une biopsie faite au 30ème jour.

*

Au total, les différents documents rapportés confirment :

- l'inégalité de l'atteinte glomérulaire ;

- l'atteinte particulière de la paroi des capillaires glomérulaires, mise en évidence aussi bien en microscopie optique qu'en microscopie électronique ;

- la rareté des thromboses intra-capillaires et surtout intra-artériolaires ;

- l'évolution vers la fibrose des glomérules les plus touchés, donnant sur les biopsies tardives des aspects bigarrés.

II - COMPARAISONS ET COMMENTAIRES -

Aux trente quatre observations de la littérature fait suite notre travail qui concerne, on le rappelle, quatorze observations de formes "dites curables" du syndrome hémolytique et urémique avec, pour chacune, une étude anatomo-pathologique du tissu rénal.

A - L'étude de ces quatorze observations a permis de retrouver sur de nombreux points, la description, maintenant bien connue, du syndrome hémolytique et urémique dans sa forme "dite curable".

Sous cette forme le syndrome s'observe plus fréquemment chez des nourrissons, avec un maximum de fréquence de trois à onze mois, mais peut se voir chez des enfants+ âgés et même chez de grands enfants. Les deux sexes sont également atteints. La fréquence est maxima aux mois d'août-septembre, décembre-janvier, et mars-avril, soit en été, au début de l'hiver et au début du printemps.

Après une phase de début, qui dure de un à cinq jours, et qui comporte une fièvre modérée, des signes rhino-pharyngés et respiratoires et des signes digestifs, surviennent brutalement et en apparence simultanément : une anémie hémolytique extra-corpusculaire très intense, avec des hématies fragmentées, et hérissées d'aspérités, - les signes de lyse, modestes, à part l'hémoglobinurie (ictère modéré ou absent, bilirubinémie à peine augmentée) contrastant avec une vigoureuse régénération médullaire -, des hémorragies cutanées et muqueuses, souvent importantes, mais transitoires, et une thrombopénie impressionnante dans son intensité et un peu plus prolongée que les signes hémorragiques cliniques.

Parallèlement, le syndrome rénal associe constamment, l'albuminurie, l'hématurie macroscopique et microscopique, ou seulement microscopique, et, presque constamment, l'oligurie. Plus inconstantes sont l'urémie, qui peut parfois être très modérée ou absente, et l'anurie, qui est exceptionnelle dans les formes curables. Enfin une hypertension artérielle, dont la fréquence, dans les formes curables, est un peu supérieure à celle des signes neurologiques, ces derniers étant moins constamment observés que dans les formes mortelles.

Sous l'effet d'un traitement associant des transfusions toujours, des corticoïdes parfois, de l'héparine dans quelques cas, et, exceptionnellement des exsanguino-transfusions et des dialyses péritonéales, l'évolution immédiate se fait vers la régression des symptômes : baisse de l'urémie et reprise de la diurèse, en premier, puis disparition de l'hématurie, l'albuminurie et l'hémolyse étant les deux symptômes les plus durables.

L'évolution ultérieure est dominée par une complication essentielle : l'hypertension artérielle, qui se prolonge, ou survient secondairement

par rapport à l'épisode aigu. Si la fréquence de cette hypertension est impressionnante, sa durée est mal précisée dans les observations de la littérature, et on ne dispose pas en général d'un recul suffisant pour connaître son éventuel retentissement.

L'étude anatomo-pathologique fait toujours apparaître que, quelle que soit l'intensité de l'atteinte rénale, il existe un pourcentage plus ou moins élevé de glomérules intacts.

B - Si cette description est maintenant presque classique dans son ensemble, il paraît justifié de souligner les particularités que l'étude des quatorze observations rapportées ici a permis de mettre en évidence.

I - Particularités hématologiques.

1) L'analyse de nos observations montre que l'hémolyse, si elle est moins intense que celle des formes mortelles, puisqu'elle répond vite et bien à une ou deux transfusions, est, par contre, très tenace au cours de l'évolution. On observe de nouvelles chutes du nombre des globules rouges, à trois ou quatre reprises dans la plupart des observations, la durée totale de l'hémolyse allant de vingt cinq à soixante jours.

2) L'évolution des globules blancs nous a paru nettement caractérisée. Elle comporte une hyperleucocytose au début, avec la présence de formes jeunes, métamyélocytes et myélocytes, dans le sang périphérique, des variations brutales de la formule leucocytaire d'un jour à l'autre, et une monocytose un peu élevée ; une leucopénie secondaire, dont on ne peut encore dire si elle traduit une réaction normale d'épuisement de la moëlle, après une forte régénération médullaire, ou bien si elle constitue une leucopénie véritable, masquée au début par la forte réaction médullaire. Cette leucopénie, qui n'a encore été signalée que par un auteur (15), est attribuée par celui-ci à une leuco-agglutine, dont l'existence a été en vain recherchée dans nos observations.

Une éosinophilie marquée est rencontrée, au cours de la phase aiguë, dans la plupart de nos observations. Dans l'une de celles-ci (Obs. n° 9), une éosinophilie allant jusqu'à 9 % persiste pendant un an après l'épisode aigu. Une constatation analogue a été faite par LIEBERMAN (45), qui note, dans un

de ses cas, après l'épisode aigu, une éosinophilie persistant, sans cause apparente, entre 14 et 22 %.

3) Enfin la thrombopénie, grâce à des mesures quotidiennes du taux des plaquettes, apparaît beaucoup plus constante qu'on ne l'a dit jusqu'ici, puisqu'on l'observe dans treize observations sur quatorze ; en outre on peut voir survenir une deuxième poussée (dans cinq cas sur quatorze), souvent contemporaine d'une poussée d'hémolyse.

II - Aspects particuliers de la néphropathie.

Nous avons retrouvé divers éléments déjà mis en évidence : la rareté de l'anurie, et la fréquence de l'oligurie ; - le taux de l'albuminurie maxima, qui reste toujours inférieur à 3 grammes/24 h., alors qu'il est beaucoup plus élevé dans les formes mortelles ; - le taux de l'azotémie, qui peut monter très haut, ou rester normal.

La possible survenue d'un syndrome néphrotique, d'une hypokaliémie, d'une hypochlorémie, d'une hyponatrémie avec maintien de l'élimination urinaire du sodium, d'une glycosurie, ont déjà été notés (36). Parmi ces divers éléments, l'hypokaliémie paraît le plus intéressant, compte tenu de la réduction de la diurèse, mais son interprétation demeure délicate.

Nous insisterons ici sur la récupération fonctionnelle rénale avec clearance glomérulaire et pouvoir de concentration maxima des urines normaux, cette récupération se faisant progressivement, en deux ans en général. Cette récupération des fonctions rénales a déjà été signalée par CHAPTAL (17), qui la situe toutefois beaucoup plus tôt que dans nos observations, sans doute en raison du caractère bénin des cas qu'il a décrits.

Aucune de nos observations enfin, ne permet de parler de "l'insuffisance rénale modérée", dont il est fait état dans certains cas de la littérature.

III - La fréquence et l'importance de l'hypertension artérielle, que nous trouvons en même temps que l'épisode aigu, dans dix cas sur quatorze, et ultérieurement dans trois des neuf observations pour lesquelles on dispose d'un recul supérieur à un an, sont particulièrement nettes.

IV - Particularités du syndrome neurologique.

Dans nos observations, les signes neurologiques du début (convulsions, torpeur) sont précoces, peu durables, ne recidivant pas et paraissent un peu plus fréquents que dans les diverses observations déjà publiées.

Mais surtout, deux ordres de symptômes neurologiques différents nous ont semblé devoir être soulignés:

1) Peu après l'épisode aigu sont survenus, chez deux nourrissons,en même temps qu'une brutale et éphémère poussée thermique à 39°, des malaises vaso-moteurs avec perte de conscience, ballonnement abdominal, pâleur et marbrures du corps. La description de symptômes analogues nous paraît pouvoir être retrouvée dans l'observation n° 1 de la thèse de BACHELLERIE (3), mais sous une forme plus accentuée et se reproduisant à plusieurs reprises.

De tels malaises vaso-moteurs nous semblent pouvoir être interprétés comme traduisant une poussée d'hypertension artérielle paroxystique.Dans l'observation de BACHELLERIE, la coïncidence possible d'une telle poussée avec une rechute du syndrome hémolytique et urémique au 45ème jour peut conduire à envisager un pronostic moins favorable, puisque, depuis cet épisode, persistent une hypertension artérielle instable et une albuminurie résiduelle.

2) Chez deux autres de nos malades sont survenues, dans les deux cas vingt quatre mois après l'épisode aigu, des convulsions avec tracé électrique identique, à type de pointe onde à expression généralisée.

Ce mal comitial retardé, qui n'a fait l'objet d'aucune description dans les trente quatre observations de la littérature étudiées ci-dessus, nous paraît constituer un élément particulièrement remarquable dans l'évolution ultérieure de la maladie et poser des problèmes aigus d'ordre nosologique et pronostique.

V - Il convient d'insister sur la fréquence de la fièvre, de l'éruption maculeuse et érythémateuse, siégeant volontiers sur le tronc, des adénopathies latéro-cervicales. De tels symptômes ont déjà été signalés, les éruptions par BUKOWSKI (15) et MOTA (62), les adénopathies par BUKOWSKI (15) ; enfin MOTA (62) a noté l'existence d'arthralgies.

VI - Enfin, nous avons remarqué, à côté du moelena, la fréquence des hémorragies rectales précoces, de sang rouge, avec même, dans certains cas (dans l'observation n° 12 et dans une observation qui nous a été communiquée - 39), l'existence d'une congestion avec nécrose hémorragique du canal anal.

VII - Enfin, sur le plan anatomo-pathologique, on soulignera particulièrement la spécificité de la lésion, qui a permis de porter le diagnostic de micro-angiopathie thrombotique chez une malade déjà porteuse d'une autre néphropathie chronique avec lésions rénales (Obs. 9).

Si, grâce à un diagnostic plus souvent et plus rapidement posé et à un traitement symptomatique plus adéquat, on voit la fréquence du syndrome dit"curable" augmenter, ses différents symptômes devenir de plus en plus précis, sa définition anatomo-pathologique de plus en plus spécifique, par contre un certain nombre de questions n'ont pas encore reçu de réponse : celles de son étio-pathogénie, de son traitement, de son pronostic.

III - ETIOPATHOGENIE et TRAITEMENT -

A - Trois hypothèses sont couramment avancées en ce qui concerne l'étipathogénie du syndrome hémolytique et urémique : celle d'une origine virale ; celle d'une origine toxique ; enfin on fait état d'une analogie avec le phénomène expérimental de SHWARTZMAN.

1.- En faveur de l'origine virale, nous retiendrons, dans nos observations, la découverte d'un virus respiratoire et syncitial, dans la gorge d'un des malades, au dixième jour, - ce résultat devant être rapproché des résultats très divers et très inconstants de la littérature (30, 31, 32, 83).

En outre, l'existence, dans la plupart de nos cas, en plus d'une gastro-entérite sans germe, de signes rhino-pharyngés, de fièvre, d'une éruption maculeuse et érythémateuse du tronc, d'adénopathies cervicales, et d'une leucopénie, pourrait éventuellement constituer un argument en faveur de cette hypothèse.

Les arguments majeurs en ce sens sont tirés, dans la littérature, de la survenue du syndrome par petites épidémies, qui ont été nettes dans trois pays : l'Argentine aux environs de Buenos-Ayres (30, 31, 32), la France près du Havre (29), enfin plus récemment l'Angleterre, dans le nord du Pays de Galles (50).

Dans notre travail, nous n'avons pas relevé d'argument déterminant : les médecins traitants, d'origine géographique différente, qui nous ont adressé deux des enfants, auraient vu, quelques mois plus tard, un ou deux cas identiques. Un cas de forme "dite curable" et un cas mortel de la série rapportée au chapitre précédent, sont survenus à 5 mois d'intervalle, chez deux nourrissons provenant d'une ville ou d'un village du département de la Manche, distants l'un de l'autre de 7 kilomètres. Enfin, un nourrisson est tombé malade alors que son frère, de cinq ans son aîné, avait une fièvre avec angine depuis trois jours (Obs. n° 14).

Quant à la signification des particules observées dans le parenchyme rénal en microscopie électronique, et décrites à la fin du chapitre II ci-dessus, elle est étudiée dans une publication de V. COURTECUISSE (20), sans être encore parfaitement élucidée.

D'après cet auteur, le centre dense observé dans certaines particules (pl. XIV-B) pourrait faire penser à des nucléoïdes viraux encore que les documents dont on dispose jusqu'ici ne permettent pas de porter un jugement définitif. L'aspect des particules ressemble également à celui des vésicules de pynocytose, qui pourraient provenir de la surface des pseudopodes.

Quoiqu'il en soit, la présence de ces particules a été notée dans trois des huit observations de notre série ayant fait l'objet d'un examen en microscopie électronique. Elles n'avaient jamais, à notre connaissance, été décrites dans d'autres néphropathies de l'enfant. Bien qu'aucune conclusion ne puisse être tirée actuellement de cette donnée, elle devrait conduire à entreprendre une étude virologique systématique du parenchyme obtenu par biopsie.

2.- Mais, si fièvre, éruption, leucopénie évoquent une étiologie virale, ces signes peuvent être le reflet d'une intoxication, qui pourrait également rendre compte de la survenue par épidémies localisées. Une étude

très poussée dans cette direction a été faite à l'occasion de la dernière épidémie par Mac LEAN (50), et s'est révélée négative.

3.- Dans la troisième hypothèse, le syndrome hémolytique et urémique est comparé au phénomène expérimental de SHWARZTMAN. Celui-ci, de mieux en mieux précisé,-CORRIGAN et SCHULMAN (19), Mc. KAY (49) -, serait lié aux effets d'une endotoxine bactérienne sur le système de coagulation "in vivo".

Ce phénomène est provoqué, chez le lapin, par l'injection à 24 heures d'intervalle de deux doses d'endotoxine bactérienne (gram négatif). Il est décrit comme suit dans les études les plus récentes (CORRIGAN) :

La première injection, ou injection préparatoire, faite chez le lapin à la dose de 0,100 mg/kg. d'endotoxine, détermine, 4 heures après, une chute marquée des globules blancs, des plaquettes, une chute modérée du fibrinogène, du taux de prothrombine, du taux de proaccélérine et du taux de facteur anti-hémophylique A. Vingt quatre heures après, mis à part les plaquettes, tous ces constituants ont remonté, et même fibrinogène, globules blancs, proaccélérine remontent à des taux supérieurs au taux initial.

La deuxième injection, ou injection provocatrice, faite à la 24ème heure, à la dose de 0,200 mg./Kg., détermine une nouvelle chute, beaucoup plus marquée, des globules blancs et des plaquettes et, 4 heures après, tandis qu'on observe une diminution des facteurs de coagulation, on note la présence de fibrine dans les reins.

Le déclenchement du phénomène requiert qu'il y ait, non seulement activation du mécanisme de coagulation, mais aussi développement d'une coagulation intra-vasculaire, et dépendrait donc de l'adaptation fonctionnelle du système réticulo-endothélial (CORRIGAN). Ainsi il peut ne pas se produire quand les doses ou l'espacement des doses préparatoire et provocatrice sont modifiées (Ibid.)

Les différentes conditions permettant d'intensifier ou de diminuer le phénomène de SHWARTZMAN ont été récemment recensées (Mc. KAY). La survenue du phénomène peut être évitée par l'administration, dans un délai d'une heure après la deuxième injection, de Streptokinase qui active le système fibrinolytique ; elle peut, au contraire, être favorisée par un blocage du système réticulo-endothélial par du Thorotrast, du bleu Trypan, de la Cortisone.

L'ensemble de ces éléments amène à envisager une analogie entre ce phénomène et le syndrome hémolytique et urémique, tel qu'il se présente dans les 14 observations de notre série. Cette analogie repose sur des arguments cliniques, biologiques et ultra-structuraux.

a - Arguments cliniques.

Le syndrome hémolytique et urémique survient fréquemment à la suite de vaccinations. C'est le cas :-dans 2 de nos observations (Obs. 8 et 11) après des vaccinations D.T. Coq et D.T. Polio, - dans l'observation n° 1 de la thèse de BACHELLERIE (3), où une première injection D.T. Coq. Polio précède de 5 jours la survenue du syndrome, - et dans divers cas de la littérature : quatre après vaccin D.T. Coq. (67), un après vaccination antivariologique (60), un après vaccin D.T.T.A.B. (37).

La sensibilité aux vaccinations serait peut-être favorisée par une hypogammaglobulinémie. En effet (37), un syndrome hémolytique et urémique s'est manifesté chez un enfant de 16 mois, chez lequel on avait mis en évidence une agammaglobulinémie avec alymphocytose, après une vaccination T.A.B. De même l'action immunosuppressive du Chloraminophène, traitement sous lequel était l'enfant faisant l'objet de notre observation n° 9, peut être évoquée.

Enfin on doit rapprocher de cette hypothèse l'atteinte de plusieurs membres d'une même famille qui a été signalée dans quelques cas : de jumeaux monozygotes (16), et, dans deux familles, de deux frères et soeurs, l'atteinte de l'enfant le plus jeune étant postérieure au décès de l'aîné (77, 59), les documents anatomiques concernant ces quatre derniers enfants montrant bien (Docteur Renée HABIB) des lésions de micro-angiopathie thrombotique. Enfin l'atteinte simultanée de deux cousins, qui étaient fréquemment en présence l'un de l'autre, (53), peut être diversement interprétée.

b - Arguments biologiques.

La thrombopénie peut être retenue parmi ceux-ci.

De même il est intéressant de noter que le phénomène de SHWARTZMAN comporte des modifications des globules blancs, associant une baisse et une remontée à un taux supérieur au taux initial. Peut-être est-il possible de rapprocher ces modifications de celles qui nous ont paru si singulières dans nos observations et qui comportaient des variations brutales d'un jour à l'au-

tre, une hyperleucocytose, laquelle n'était peut-être que la réaction à une chute antérieure du nombre des globules blancs, et ultérieurement une leucopénie.

En ce qui concerne les anomalies de l'hémostase, il est important de signaler que, dans nos observations, le taux de fibrinogène a été trouvé plutôt élevé et le taux de pro-accélérine plusieurs fois supérieur à 100.%, comme si ces valeurs, mesurées tardivement, étaient celles de la phase de réaction du phénomène.

Enfin il est à remarquer que les études récentes du phénomène expérimental de SCHWARTZMAN, précises en ce qui concerne les modifications de la coagulation et des globules blancs, le sont, à notre connaissance, beaucoup moins en ce qui concerne une éventuelle hémolyse.

c - Analogies ultra-structurales.

Elles ont été mises en relief par V. COURTECUISSE, qui en a discuté la signification (20). Les lésions observées lors de l'étude en microscopie électronique des biopsies rénales faites sur les malades de notre série présentent en effet des analogies avec celles décrites sur des reins de lapins soumis, au cours d'un travail expérimental (81), à des injections de sodium poly-anethol-sulfonate, - avec ou sans acide epsilon-amino-caproïque - , de thrombine et de thromboplastine. Ces dernières comportent en effet des cellules endothéliales hypertrophiques, avec dans ces cellules des organelles cytoplasmiques, notamment les appareils de Golgi et l'ergastoplasme, particulièrement abondantes, - de nombreuses plaquettes visibles dans la lumière capillaire, -et, sur plusieurs micro-photographies, un dépôt sub-laminaire de densité inégale et de forme irrégulière.

Ces auteurs mentionnent en outre la présence de fibrine, ou de fibrinoïde, dans les lumières capillaires (les animaux étaient sacrifiés peu de temps après le début de la coagulation). Ils pensent que ces lésions sont semblables à celles antérieurement décrites dans une étude ultrastructurale du phénomène de SHWARTZMAN chez le lapin (21).

Mais la conjonction de ces arguments cliniques, biologiques et ultra-structuraux en faveur de l'existence, dans le syndrome hémolytique et urémique, d'une coagulation intra-vasculaire massive affectant notamment le rein, n'apporte pas la preuve de celle-ci. Elle justifie en tout cas une étude

de la coagulation plus systématique que celle qui a été faite ici et qui porterait sur la durée de vie du fibrinogène marqué, et sur la recherche, dans le sérum, des produits de dégradation de la fibrine. Un protocole dans ce sens doit être établi et suivi.

*

Les différentes orientations possibles quant à l'étiopathogénie et l'absence d'argument formel en faveur d'une hypothèse définitive doivent inciter à poursuivre les recherches dans plusieurs directions : études virologiques plus poussées : essais d'isolement, non seulement au tout début, mais à un stade un peu plus avancé de la maladie, au moment d'une éruption par exemple, avec établissement d'un protocole; recherche d'arguments épidémiologiques ; enfin, étude de l'électrophorèse et de l'immuno-électrophorèse, non seulement lors de l'épisode aigu, mais surtout dans les mois ou les années qui suivent cet épisode.

B - Les problèmes posés par le traitement concernent essentiellement la prescription de l'héparine, le recours aux transfusions et aux exsanguino-transfusions, enfin la prescription de prednisone.

1.- Le traitement par l'Héparine tirerait une justification de l'hypothèse d'une coagulation intra-vasculaire massive dans les vaisseaux du rein, en faveur de laquelle il existe, on l'a vu, des arguments.

Jusqu'à présent la seule action qui puisse, dans nos observations, être attribuée à ce traitement, intéresse la diurèse. En effet, si l'on établit un classement de nos malades oliguriques par ordre de gravité décroissant, et si l'on fait figurer en regard les prescriptions d'Héparine, on s'aperçoit que celles-ci correspondent aux malades les moins oliguriques. Mais l'action diurétique de l'Héparine est bien connue.

En fait, les effets de ce traitement, prescrit dans un nombre trop limité de cas parmi nos observations, à des doses et pour une durée variables d'un cas à l'autre, ont rendu difficile une étude comparative. En outre la dose souvent inférieure à la dose théorique, la prescription très souvent tardive, la durée peu prolongée du traitement, rendent l'évaluation de l'efficacité extrêmement discutable.

La prescription d'Héparine devrait en fait être plus systématique, et surtout, - compte tenu de la durée du syndrome, et particulièrement de l'hémolyse et de l'albuminurie, et de la survenue possible d'une deuxième poussée de thrombopénie -, plus prolongée, allant nettement au-delà du début de l'amélioration clinique et de celle de la diurèse et de l'urémie, qui se situe entre le 10ème et le 15ème jour, et s'étendant peut-être sur plusieurs semaines.

Dans la littérature, outre les trois traitements par l'Héparine prescrits dans le cas n° 2 de BACHELLERIE (3), dans le cas n° 2 de CHAPTAL (17) et dans le cas n° 8 de PIEL (66) et analysés ci-dessus, il est fait état de résultats encourageants dans plusieurs publications (4, 7, 23, 38, 42, 43). On doit cependant rappeler que beaucoup de syndromes hémolytiques et urémiques ont aussi, sans traitement héparinique, évolué favorablement.

D'autres auteurs font état de très bons résultats avec la Streptokinase (83).

2.- Des difficultés analogues ont été rencontrées pour apprécier l'efficacité des transfusions, des exsanguino-transfusions et de la Prednisone.

Les petites transfusions toutefois nous ont paru bénéfiques. La prolongation particulièrement tenace de l'hémolyse devrait être une incitation à leur répétition. Les indications relatives au traitement qui pourraient être tirées de nos constatations seraient ainsi celles d'une prescription beaucoup plus étendue dans le temps à la fois de l'Héparine et des transfusions, et d'un traitement énergique des formes qui paraissent les plus bénignes.

IV - EVOLUTION et PRONOSTIC -

Au terme de cette étude, et malgré l'incertitude qui marque encore plusieurs des problèmes essentiels du syndrome hémolytique et urémique, on voudrait tenter de justifier les particularités d'une forme "dite curable" de ce syndrome.

Si les observations faisant l'objet de notre travail ont eu une évolution immédiate favorable, c'est probablement en partie parce que l'état bio-

logique des malades a été mieux contrôlé, le diagnostic ayant été fait plus rapidement et une réhydratation excessive ayant été évitée. Mais c'est certainement aussi parce que l'atteinte objective y était moins grave que dans les formes mortelles, n'exigeant jamais de dialyse péritonéale et, seulement deux fois, le recours à une exsanguino-transfusion.

Au-delà de ces appréciations intuitives, une étude plus fine des raisons d'une évolution immédiate favorable peut être tentée à partir des corrélations qui ont été dégagées entre des éléments constitutifs de la maladie.

Les corrélations qui ont été étudiées (cf. chapitre III, ci-dessus) permettent en effet, malgré les insuffisances que nous avons soulignées, de formuler certaines prévisions en ce qui concerne le pronostic à court terme. On ne peut par contre, faute d'un recul suffisant, apporter de réponse aux questions relatives à l'évolution de la maladie sur plusieurs années.

A court terme, plusieurs éléments peuvent être considérés comme justifiant un pronostic pessimiste. Ce sont :

- la survenue du syndrome hémolytique et urémique chez un enfant qui n'est plus un nourrisson.

- lors de l'arrivée du malade à l'hôpital, une urémie à l'admission supérieure à 2,5 g./l., une albuminurie maxima supérieure à 4 g./24 h., ou une anurie apparue brutalement sans facteur favorisant, et qui se prolonge.

- dans l'évolution des premiers jours, la lenteur, la mauvaise qualité, voire l'absence de la réponse de l'anémie hémolytique à la première ou aux premières transfusions ; l'apparition de signes neurologiques au-delà du 4ème jour ; l'existence d'un nombre élevé, au-delà de six, de rechutes globulaires; la nécessité d'un nombre important de transfusions, supérieur à sept; enfin, l'association de signes hémorragiques ou neurologiques analogues à ceux du début du syndrome hémolytique et urémique aux rechutes globulaires se produisant en cours d'évolution ; l'absence d'amélioration nette portant sur la diurèse et l'urémie, entre le 10ème et le 15ème jour, et, si cette amélioration se produit, la survenue d'une poussée clinique ultérieure.

- enfin, sur la biopsie rénale, au cas où elle serait pratiquée malgré la présence de ces divers signes de la sévérité de l'atteinte, la diffusion

de la lésion à tous les capillaires, des glomérules pratiquement tous touchés, la présence de nombreuses thromboses, des lésions vasculaires aussi intenses que diffuses.

Même quand ces différents éléments de pronostic pessimiste ne sont pas présents, d'autres signes peuvent être considérés comme des indices d'une atteinte grave et laissent présager des dégâts anatomiques importants (pourcentage élevé des glomérules touchés et, parmi ceux-ci nombre important des glomérules ayant tous leurs capillaires atteints par la lésion, grand nombre de thrombus) : ce sont un taux élevé d'urée à l'admission et un taux d'urée maxima élevé, la prolongation de la première déglobulisation, la durée de l'urémie, ou de l'hémolyse, ou de l'albuminurie, une albuminurie prolongée permettant de prévoir des lésions vasculaires importantes.

Quant au pronostic à long terme, il est difficile à préciser. Trois inconnues majeures subsistent :

- Cliniquement, celle de l'avenir de l'hypertension artérielle survenant après l'évolution favorable du syndrome hémolytique et urémique, si fréquemment retrouvée dans nos observations, et dans celles de la littérature, et qui semble régresser sous hypotenseur, mais pour laquelle nous ne possédons pas un recul suffisant ; plus encore, celle de la survenue possible d'autres poussées, comme en témoignent, peut-être, le mal comitial isolé observé deux ans après chez deux des malades de notre série, l'existence de telles poussées dans quelques cas de la littérature (FARBER, (26) et SWAIMAN, (73)) et, la troublante observation de SHUMWAY (74), où, après 7 ans de poussées successives, la maladie s'est terminée par la mort.

- Anatomiquement, celle de l'avenir du rein, compte tenu de l'importance des lésions qu'il a présentées. L'étude de biopsies rénales itératives montre que les lésions sont fixées définitivement, et ne s'étendent pas. Mais, par contre, les lésions initiales ne se remanient jamais d'une façon favorable et évoluent toujours vers la fibrose, entraînant donc une perte de parenchyme rénal (1).

---

(1) Les lésions artérielles intenses justifient les mêmes réserves pronostiques que l'hypertension artérielle secondaire, laquelle leur semble liée.

La dissociation observée actuellement entre les lésions anatomiques constatées et l'état clinique présent de certains de nos malades pour lesquels, contrastant avec d'importantes lésions cicatricielles, les épreuves fonctionnelles rénales, deux ans après l'épisode aigu, sont rigoureusement normales, ne saurait empêcher d'emettre de sérieuses réserves sur l'avenir lointain de reins tellement remaniés.

Il n'est pas impossible à ce propos de faire un rapprochement avec l'évolution lointaine de malades atteints de glomérulo-néphrite aiguë anurique, ayant également altéré de façon sélective un certain nombre de glomérules, et au sujet desquels se posent des questions analogues.

C O N C L U S I O N S

Dans le présent travail, après avoir, dans un premier chapitre, exposé les quatorze cas du syndrome hémolytique et urémique, dans sa forme "dite curable", que nous avons observés chez l'enfant, nous avons, dans un deuxième chapitre, analysé les principaux caractères de ce syndrome.

Douze de ces enfants sont des nourrissons. Après une phase de début, durant de trois à cinq jours et associant fièvre et signes rhino-pharyngés ou digestifs, apparaissent les signes cardinaux de la maladie : une anémie hémolytique, une thrombopénie, une néphropathie comportant oligo-anurie, albuminurie, hématurie, urémie et hypertension artérielle et enfin des signes neurologiques.

L'évolution, ici toujours favorable, nous a permis d'étudier de façon très précise, la durée, variable selon les cas, de chacun des symptômes.

Grâce à la pratique de biopsies rénales au décours de la maladie, nous avons pu étudier le parenchyme rénal de tous ces enfants.

En microscopie optique, la lésion, bien que d'intensité et de diffusion variables, est identique dans tous les cas et apparaît comme spécifique : elle consiste en un gonflement de la zone sous endothéliale de la paroi des capillaires glomérulaires, sans hypercellularité, avec ou sans thrombose intra-capillaire, associé à des lésions artériolaires plus discrètes.

En microscopie électronique, l'étude qui a été faite chez huit des quatorze malades a confirmé ces faits, et a montré de surcroit des anomalies très particulières de la cellule endothéliale et la présence constante de très nombreuses plaquettes dans les lumières vasculaires.

L'ensemble de ces données nous a permis, dans un troisième chapitre :

- de dégager, grâce au recours à un ordinateur, des corrélations entre l'urémie, l'hémolyse, l'albuminurie et l'intensité des lésions rénales, ainsi qu'un schéma type de l'évolution de la maladie.

- de comparer les formes curables du syndrome hémolytique et urémique avec les formes mortelles de la maladie. Les éléments essentiels du pronostic nous paraissent être : l'âge de l'enfant, le taux d'urée à l'admission et l'albuminurie maxima par vingt quatre heures, le caractère subintrant de l'hémolyse et son insensibilité aux transfusions.

Le quatrième chapitre comporte une revue générale de la littérature concernant les formes curables de syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant, avec étude anatomo-pathologique. Nos constatations confirment la plupart des faits rapportés. Les auteurs n'insistent toutefois pas sur des caractères qui nous paraissent importants : ténacité et prolongation de l'hémolyse, avec des poussées successives, bien au-delà de l'impression d'amélioration clinique, modifications particulières des globules blancs, fréquence des éruptions et adénopathies, caractère particulier de l'évolution des signes neurologiques avec, dans deux cas, survenue d'un mal comitial, clinique et électrique, deux années après une guérison clinique apparente, spécificité de la lésion anatomique.

Enfin deux questions ont retenu notre attention :

- l'étiopathogénie de cette affection. Nous avons discuté d'une part les hypothèses en faveur de l'origine virale, ou toxique, d'autre part, les arguments cliniques, biologiques et ultra-structuraux permettant d'envisager une analogie avec le phénomène de SHWARTZMAN et la coagulation intravasculaire dont il serait responsable.

- le traitement, l'évolution et le pronostic sont également discutés. L'efficacité du traitement, et notamment du recours à l'Héparine, est étudiée. En ce qui concerne l'évolution, les éléments du pronostic à court terme peuvent être définis ; les questions posées par une prévision à plus long terme sont abordées avec prudence.

Vu, le Président de Thèse
Professeur P. ROYER

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1.- AHERNE (W.A.)
" The Burr red cell and azotaemia".
-- J. Clin, Path. . I957, I0, 252

2.- ALLISON (A.C.)
" Acute hemolitic anemia with distortion and fragmentation of erythrocytes in children ".
- Brit. J. Haematol. , I957, 3, 1

3.- BACHELLERIE (A.)
" Contribution à l'étude de la microangiopathie thrombotique à forme rénale du nourrisson ". (A propos de deux observations).
- Thèse Marseille, 1966

4.- BARNARD (P.J.) KIBEL (M.)
" The haemolytic - uraemic syndrome of infancy and childhood. Report of eleven cases ".
- Cent. Afr. J. Med., I965, 11, 4

5.- BARTMAN (J.) JACQUES (M.) DUSTIN (P.Jr.)
" Anémie hémolitique, purpura thrombopénique et néphropathie aiguë chez un nourrisson. Etude au microscope électronique des lésions rénales".
- Rev. Belge Path. Med. Exp., I964, 30, 5

6.- BELUSA (M.)
" Syndrome of hemalytic anémia, thrombopenia, nephropathy ".
- Cesk Pediat., I964, I9, I8I

7.- BERNSTOCK (M.) HIRSON (C.)
" Thrombotic thrombocytopenic purpura. Remission on treatment with heparin ".
- Lancet, I960, 1, 28

8.- BERTAUT (M.)
" Contribution à l'étude des néphro-anémies du nourrisson ".
- Thèse, Paris, I957, n° 82

9.- BLECHMAN (G.)
" Glomérulonéphrite aiguë avec urémie progressive, chez un nourrisson, double décapsulation rénale, exsanguino-transfusion, guérison ".
- Arch. Fr. Pédiat., I950, 7, 533

10.- BOUISSOU (H.) FABRE (J.) FAMILLIADES (J.) REGNIER (Cl.)
" Les néphro-anémies, étude anatomo-pathologique. Rapports avec la maladie de Moschcowitz et la nécrose corticale ".
- Presse Med., I963, n° 5, 233

11.- BOUISSOU (H.) COUDERC (P.) FABRE (J.) REGNIER (Cl.) LAPLANCHE (A.M.) et BERNARD (Y.)
" Etude anatomo-clinique d'une observation de néphro-anémie curable de l'enfant ".
- Pédiatrie, I965, 20, 476

12.- BOUISSOU (H.) FABRE (J.) COUDERC (P.) REGNIER (Cl.) MARTIN (H.)
" Etude ultra-microscopique du syndrome néphro-anémique idiopathique".
- Ann. Anat. Path., I966, 11, I9

13.- BROTHIER (G.)
" Maladie de Moschcowitz chez l'enfant. Discussion nosologique à propos de 5 observations de syndrome néphro-anémique avec thrombocytopénie ".
- Thèse, Clermont-Ferrand, I964, n° 44

14.- BUHLER (Mme)
" Contribution à l'étude des syndromes néphro-hémolytiques ".
- Thèse, Paris, I952, n° 4I8

15.- BUKOWSKI (M.J.) KOBLENZER (P.J.)
" Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case with the unusual features of hypofibrinogenia and leukopenia ".
- J. Pediat., I962, 60, 84

16.- CAMPBELL (S.) CARRE (I.J.)
" Fatal haemolytic uraemic syndrome and idiopathic hyperlipaemia in monozygotic twins ".
- Arch. Dis. Child ., I965, 40, 654

I7.- CHAPTAL (J.) JEAN (R.) PAGES (A.) HABIB (R.) DOSSA (D.) DUMAS (R.)
" Forme curable de la microangiopathie thrombotique rénale de l'enfant. Etude anatomo-clinique de 4 observations ".
- Arch. Fr. Péd., I966, 23, 275

18.- CHRISTIAENS (L.) FARRIAUX (J.P.) FONTAINE (G.) WALBAUM (R.)
La microangiopathie thrombotique. Une observation chez un garçon de 13 ans 1/2 ".
- Sem. Hôp. Paris, I964, 40, 2441

19.- CORRIGAN (J.J.) ABILDGAARD (C.F.) VANDERHEIDEN (J.F.) SCHULMAN (I.)
" Quantitative aspects of blood coagulation in the generalized Shwartzman reaction ".
- Pediat. Res., I967, 1, 39

20.- COURTECUISSE (V.) HABIP (R.) MONNIER (C.)
" Non-lethal hemolytic and uremic syndromes in children. An electron microscope study of renal biopsies from 6 cases ".
- à paraître.

21.- DARIDON (F.)
" La microangiopathie thrombotique. A propos d'une forme d'évolution favorable ".
- Thèse, Paris, I962, n° 1111

22.- DEBRE (R.) MOZZICONACCI (P.) BRISSAUD (H. E.) LAGRUE (G.) HABIB (R.)
" Purpura thrombopénique et néphropathie ".
- Arch. Fr. Pédiat., I958, 15, 289

23.- DESMIT (E.M.) HART (H. Ch.) HELLEMAN (P.W.) TIDOENS (H.A.N.M.)
" Heparin treatment in a patient with haemolytic uraemic syndrome ".
- Excerpta Med. int. cong., n° 103, Proc. 2nd Conf. Eur. Dialysis and transplant association., Sept. I965, Newcastle-upon-Tyne

24.- DOLNITZ (M.) COIGNET (J.) HEBREARD (J.) LESTRADE (P.) BACHELLERIE (A.) UNAL (D.) COTTE (G.)
" 2 cas de néphro-anémie du nourrisson à évolution favorable avec étude histologique en microscopie optique et électronique ".
- Arch. Fr. Péd., 1967, 24, 106

25.- DORANTES (S.) SOTO (R.) ESPANZA (H.) CASTREJON (O.)
" Purpura thrombocitopenia thrombotica ".
- Bol. Med. Hosp. Infant. Mexico, 1960, 17, 199

26.- FARBER (S.) VAWTER (G.F.)
" Clinical pathological Conference. The children's hospital medical Center Boston, Mass. "
- J. Pediat., 1966, 69, 689

27.- FELDMANN (J.D.) MARDINEZ (M.R.) UNANUE (E.R.) and CUTTING (H.)
" The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura. An immunohistochemical and ultrastructural study ".
- Lab. Investig. 1966, 15, 927 - 946

28.- GASSER (C.) GAUTIER (E.) and STECK (A.)
" Hämolytisch-urämische syndrome bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien".
- Schweiz med. Wsch. 1955, 85, 905-909

29.- GENTIL (M.)
" A propos de 10 cas d'anémie hémolytique du nourrisson avec syndrome rénal observés dans un service de médecine infantile de l'hôpital général du Hâvre ".
- Thèse, Paris, 1937, N° 1064

30.- GIANANTONIO (C.A.)
" Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients ".
- J. Pediat., 1962, 61, 660

31.- GIANANTONIO (C.A.) VITACCO (M.) MENDILAHARZU (P.) RUTTY (A.) MENDILAHARZU (J.)
- J. Pediat., 1964, 64, 479

32.- GIANANTONIO (C.A.) VITACCO (M.) MENDILAHARZU (J.)
" The hemolytic-uremic syndrome ".
- Abst. Intern. Cong. Nephrology, 1966, Sept. 25-30, Washington D.C., vol. 1, p. 36

33.- GIGUENS (W.) GAROFALO (O.) LORENZO y de BARRETA (J.) TENESIO (N.) VILA VIDAL (P.)
" Sindrono de anemia hemolitica con fragmentacion globular y nefropatia ".
- Arch. Pediat. Uruguay, 1963, 34, 701

34.- GRIFFITHS (J.) IRVING (K.G.)
" Haemolytic-uraemic syndrome in infancy ".
- Arch. Dis. Child., 1961, 36, 500

35.- HABIB (R.) MATHIEU (M.) ROYER (P.)
" Maladie thrombotique artériolocapillaire du rein chez l'enfant ".
- Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1958, 3, 891

36.- HABIB (R.) MATHIEU (H.) ROYER (P.)
" Le syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant ".
- Néphron, 1967, à paraître.

37.- HITZIG (W. H.)
" Phénonène de Sanarelli-Shwartzman lors du syndrone par manque d'anti-corps ".
- Méd. Hyg., 1963, 620, 1106

38.- HITZIG (W.H.)
" Therapie mit antikoagulantien in der Pädiatrie ".
- Helvetica Paed.. Acta, 1964, 19, 213

39.- JAMET (M.L.)
" Communication personnelle ".

40.- JAVETT (S.N.) SENIOR (B.)
" Syndrone of hemolysis, thrombopenia and nephropathy in infancy ".
- Pediatrics, 1962, Fév., 209

41.- KAPLAN (M.) GRUMBACH (R.) DRAPEAU (P.)
" Nephro-anémie thrombopénique aiguë. Etude d'une forme curable avec biopsie-rénale ".
- Sem. Hôp., 1961, 37, 3570

42.- KIBEL (M.A.) BARNARD (P.J.)
" Treatment of acute haemolytic uraemic syndrome with heparin ".
- Lancet, 1964, 2, 259

43.- KUNZER (W.) AALAM (F.)
" Treatment of the acute haemolytic-uraemic syndrome with heparin".
- Lancet, 1964, 1, 1106

44.- LEIKIN (S.L.)
" Syndrome of nephropathy, hemolysis and thrombocytopenia ".
- Pediat. Clin. North America, 1964, XI, 675

45.- LIEBERMAN (E.) HEUSER (E.) DONNELL (G.N.) LANDING (B.) HAMMOND (G.D.)
" Haemolytic-uraemic syndrome clinical and pathological considérations ".
- N.E.J.M., 1966, 275, 227-236

46.- LOCK (S.P.) DORMANDY (K.N.)
" Red cell fragmentation syndrome. A condition of multiple etiology".
- Lancet, 1961, 1, 1020

47.- LORBER (J.) EMERY (J.)
" Thrombotic, thrombocytopenic purpura ".
- Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 301-303

48.- MAC FARLANE
" Haemolytic anaemia associated with acute renal damage in infancy".
- Arch. Dis. Child., 1958, 33, 181

49.- MAC KAY (D.G.)
" Blood coagulation and the generalized Shwartzman reaction".
- " Diffuse intravascular clotting" Transactions of the conference held under the auspices of the Intern. Com. on hemostasis and thrombosis.
St. Moritz, Switzerland sep. 65, 1 volume 1966, Ed. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart.

50.- MAC LEAN (M.M.) JONES (C.H.) SUTHERLAND (D.A.)
" Haemolytic-uraemic syndrome ".
- Arch. Dis. Child., 1966, 41, 76

51.- MAC QUIGGAN, OLIVER (W.S.) LITTLER ELISWORTH (R.) CERNY (J.C.)
" Hemolytic uremic syndrome ".
- J. Amer. Med. Ass., 1962, 191, 787

52.- MAC WHINNEY (J.B.) PACKER (J.T.) MILLER (G.) GREENDYKE (R.M.)
" Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood ".
- Blood, 1962, 19, 181

53.- MALLET (R.) RIBIERRE (M.) BONNENFANT (F.) REYROLLE (L.)
LABRUNE (B.) et SAINT-MARTIN (J.)
" Microangiopathie et syndrome néphro-anémique curable du nourrisson. A propos de 5 cas ".
- Ann. Péd., 1966, 61, 2661 - 670

54.- MARCEL (J.E.) DEROME (H.) CACOLYRIS (T.) ROUDIER (R.)
" Néphropathie hématurique anurique chez un nourrisson. Exsanguinotransfusion, ponction biopsie rénale. Guérison ".
- J. Urol. Néphrol., 1960, 66, 184

55.- MARIE (J.) LEVEQUE (B.) HABIB (R.) COURTECUISSE (V.)
DESBOIS (J.C.) et DESBAUCHEZ (C.)
" Syndrome hémolytique et urémique et syndrome néphrotique idiopathique. Association chez une enfant de 7 ans ".
- à paraître.

56.- MARTIN (H.)
" Contribution à l'étude des néphro-anémies de l'enfant ".
- Thèse, Grenoble, 1966, n° 3

57.- MATHIEU (H.)
" La maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein. Essai d'isolement d'un type anatomo-clinique de néphropathie aiguë, avec anémie hémolytique et éventuel purpura thrombopénique ".
- Thèse, Paris, 1958, n° 819

58.- MOORHEAD (J.F.) and al.
" Haemodialysis of 3 children and one infant with a haemolytic uraemic syndrome ".
- Lancet, 1965, 1, 570

59.- MONGEAU (J.G.)
" Communication personnelle ".
- Montréal - Hôpital Ste. Justine

60.- MONNENS (L.) RETERA (R.J.M.)
" Varianten van Het hemolytisch-uremisch syndroom bij kinderen ".
- Maandschrift voor kindergeneskunde, p. 205

61.- MOSCHCOWITZ (E.)
" An acute febrile pleichromic anemia with hyalin thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. An undescribed disease ".
- Arch. Intern. med, 1925, 36, 89

62.- MOTA-HERNANDEZ (F.) GORDILLO (G.)
" Microangiopatia thrombotica renal ".
- Boletin Med. Hosp. Infant. Mexico, 1964, 21, 691

63.- MOZZICONACCI (P.) DREYFUS (B.) ATTAL (C.) GIRARD (F.) RAYNAUD (E.E.)
" Intérêt des modifications morphologiques des hématies au cours des anémies hémolytiques avec néphropathie hématurique ".
- Sem. Hôp. (Ann. Péd.), 1958, 34, 2812

64.- O'CONNELL (E.J.) MAUSER (S.W.) MILLS (S.D.)
" The hemolytic-uremic syndrome of infancy ".
- Clin. Pediat., 1965, 4, 174-177

65.- PAPPAS (G.D.) ROSS (M.H.) THOMAS (L.)
" Studies on the generalized Shwartzman reaction. VIII. The appearance by electron microscopy of intravascular fibrinoïd in the glomerular capillaries during the reaction ".
- J. Exp. Med. 1958, 107, 333-340

66.- PIEL (C.F.) PHIBBS (R.H.)
" The hemolytic-uremic syndrome ".
- Ped. Clin. of North Amer. 1966, 13, 295

67.- RAMON-GUERRA (A.V.) LORENZO y de IBARRETA (J.) TEMESIO (N.)
" Sindromos hemolitico-u emicos luego de vacunacion triple (difteria, pertussis, tetanos) ".
- Arch. Pediat. Uruguay, 1965, 36, 26

68.- RAYNAUD (E.J.) WILLEMIN-CLOG (L.) MENUT (G.) de LAGUILLAUMIE (B.) FRANCCIS (P.) et PASSEMARD (N.)
"A propos de 5 observations de syndromes néphro-anéniques ".
- Pédiatrie, 1964, 20, 5, 599-602

69.- ROBINSON (M.J.) ORCHARD (N.P.) EDEN (A.R.)
" Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia ".
- Arch. Dis. Child., 1958, 33, 520

70.- ROSENTHAL (D.) SCHWARTZ (H.C.) JAFFE (S.J.) KRETCHMER (N.)
" The syndrome of hemolytic anemia, thrombocytopenia and uremia".
- Amer. J. Dis. Child., 1962, 104, 5, 473

71.- ROYER (P.) HABIB (R.) MATHIEU (H.)
" La microangiopathie du rein chez l'enfant ".
- Ann. Péd., 1960, 16, 104 (Sem. Hôp., 1960, 36, 572)

72.- ROYER (P.) HABIB (R.) MATHIEU (H.)
" Problèmes actuels de néphrologie infantile ".
- 1 vol. 1963, Flammarion Ed. Paris.

73.- SHINTON (N.K.) GALPINE (J.F.) KENDALL (A.C.) WILLIAMS (H.P.)
" Haemolytic anaemia with acute renal disease ".
- Arch. Dis. Child., 1964, 39, 455

74.- SHUMWAY (C.N.) MILLER (G.)
" An unusual syndrome of hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura and renal disease ".
- Blood, 1957, 12, 1045

75.- SHUMWAY (C.N.) TERPLAIN (K.L.)
" Hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal disease in childhood. The hemolytic uremic syndrome ".
- Pediat. Clin. North Amer., 1964, 11, 577

76.- STENGEL (J.)
" Contribution à l'étude du syndrome de Gasser ".
- Thèse Paris, 1960, n° 855

77.- STICKLER (G.B.) HAGGE (W.) BURKE (E.C.) HOLLEY (K.E.)
" Hemolytic-uremic syndrome in 2 siblings ".
- Abstracts Intern. Congr. Nephrology, Sep. 1966, Washington, D.C vol. II, P. 279

78.- SWAIMAN (K.) SCHAFFHAUSEN (M.) KRIVIT (W.)
" Thrombotic thrombocytopenic purpura ".
- J. Pediat., 1962, 60, 823

79.- TROELSTRA (J.A.) VISSER (H.K.A.) Van ZEIJST (J.A.M.)
" Het hemolytisch - uremisch syndrom bij kinderen ".
- Ned. T. Geneesk, 1965, 109, II, 51

80.- Van DAELE (P.) MORAUX (L.)
" Thrombotic" thrombopenic purpura (Moschcowitz disease) curable in an infant ".
- Scalpel, 1962, 115, 103-108

81.- VASSALLI (P.) SIMON (G.) ROUILLER (C.)
" Electron microscopie study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation ".
- Am. Journ. Pathol., 1963, 43, 579-617

82.- VILDOSOLA (J.) BRAVO (I.) EMPARANZA DEL (S.E.)
" Sindrome hemolitico uremico en la infancia ".
- Pediatria, 1962, 5, 292

83.- WIJFFELS (J.C.H.M.) MOCHTAR (I.A.) BOEN (S.T.) MULDER (E.) and TEGELAERS (W. H. H.)
" The hemolytic uremic syndrome : new biochemical observations and a hypothesis ".
- Abstr. Intern. Congr. Néphrology, Washinton, D.C. Sep. 1966, vol. II, p. 297

84.- ZAJICKE (M.) PELICAN (L.)
" Haemolytic anemic syndrome ".
- Cesk Pediat., 1959, 14, 504

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION - 1

CHAPITRE I - Documents cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques.

CHAPITRE II - Etude clinique, biologique et anatomo-pathologique des éléments constitutifs de la maladie 69

Etude clinique et biologique 71

A - Matériel d'étude 71

1. nombre de cas 71
2. âge 71

B - Etiologie 71

1. sexe 71
2. caractère épidémique 71
3. distribution saisonnière 73
4. circonstances étiologiques particulières 73
5. étude bactériologique 74
6. étude virale. 75

C - Symptomatologie clinique et biologique 78

I - Phase de début 78

1. symptômes 78
2. durée des symptômes 78

Pages

II - Phase hémolytique et urémique 80

A - Fréquence des principaux syndromes 80

B - Syndrome hématologique 82

1. anémie 82

a. degré 82

b. caractère hémolytique 82

c. signes particuliers 84

d. caractères propres 84

e. évolution. 84

2. modifications des globules blancs 85

a. modifications initiales 85

b. modifications ultérieures 85

c. éosinophilie 85

d. anticorps antileucocytes 87

3. syndrome hémorragique 87

a. signes cliniques 87

b. plaquettes 89

c. étude de l'hémostase 90

C - Syndrome rénal 94

1. date de survenue 94

2. caractéristiques de la néphropathie 96

a. diurèse et oedèmes 96

b. hématurie 97

c. albuminurie et syndrome néphrotique 98

d. urémie et urée urinaire 99

3. modifications électrolytiques 99

4. fonctions tubulaires 100

5. évolution 100

Pages

D - Variations de la tension artérielle 101

1. collapsus 101
2. hypertension 101

a. au cours de l'épisode aigu 101
b. ultérieurement 103

E - Syndrome neurologique 104

1. pendant la phase aiguë 104
2. ultérieurement 106

F - Signes associés 108

1. fièvre 108
2. éruptions 108
3. adénopathies 109
4. otites 109
5. augmentation du volume des reins 109

III - Traitement et évolution 109

A - Traitement 109

1. transfusions 109
2. exsanguino-transfusions 111
3. cortancyl 111
4. héparine 111

B - Evolution 111

1. au cours de l'épisode aigu 112
2. secondairement 112

Etude anatomo-pathologique 115

I - Matériel et méthodes 115

II - Résultats 117

Pages

A - En microscopie optique 117

1. les glomérules 117
2. les vaisseaux 120
3. les tubes 121
4. l'interstitium 121

B - En microscopie électronique 121

1. les anomalies constantes 122

a. cellule endothéliale 122
b. membrane basale 123
c. plaquettes 123

2. les anomalies inconstantes. 124

a. particules 124
b. cellules épithéliales 124
c. vaisseaux 125

3. les lésions complexes 125

CHAPITRE III - Corrélations dans les formes curables et avec les formes mortelles. 127

A - Corrélations clinico-évolutives et anatomo-cliniques des formes curables. 129

I - Données et résultats de l'étude 130

A - Méthode de l'étude 130

B - Moyennes 132

C - Corrélations 133

1. des données cliniques entre elles 133
2. des données cliniques et des données anatomiques 133
3. des données anatomiques entre elles 134

Pages

II - Commentaires et valeur pronostique des corrélations 134

A - commentaires 134

1. schéma type de l'évolution 134
2. étude des corrélations les plus significatives 135

B - Valeur pronostique des corrélations 137

B - Corrélations cliniques et anatomo-pathologiques entre les formes curables et les formes mortelles 138

I - Corrélations cliniques 138

A - Etude des caractéristiques générales 138

1. âge de début 138
2. sexe 138
3. distribution dans l'année 139
4. distribution saisonnière 139
5. symptômes de la phase de début 139

B - Etude des grands syndromes 139

1. anémie hémolytique 139
2. syndrome hémorragique 141
3. syndrome rénal 141
   - formes avec anurie 141
   - formes avec oligurie ou diurèse conservée 142
   - urée sanguine 142
   - hématurie 142
   - albuminurie 142
   - protidémie et sodium plasmatique 143
   - chlore et potassium plasmatiques 143
4. syndrome neurologique 143
5. modifications de la tension artérielle 143

Pages

6. évolution 144
7. traitement 144

II - Corrélations anatomo-pathologiques 145

A - Tableau anatomique d'ensemble 145
B - Lésions glomérulaires 146
C - Thromboses fibrinoïdes 146
D - Lésions artériolaires 146
E - Lésions tubulaires et interstitielles 146

CHAPITRE IV - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS 148

I - Analyse de la littérature 150

A - Etude clinique 150

1. survenue de la maladie 150
2. signes de découverte 150
- signes non évocateurs du syndrome hémolytique et urémique 150
- signes évocateurs 152
3. Phase aiguë 153
a - syndrome hématologique 153
1. existence de l'anémie 153
2. syndrome hémorragique 154
b - syndrome rénal 154
1. sang 154
2. urines 154
c. tension artérielle 155
1. phase aiguë 155
2. secondaire 155
d. signes neurologiques 155
4. traitement 156
5. évolution. 156

Pages

B - Etude anatomo-pathologique. 159

a. biopsies précoces 160
b. série importante 160
c. biopsies itératives 160
d. microscopie électronique 161

II - Comparaisons et commentaires 162

A - Synthèse du syndrome hémolytique et urémique 162
dans sa forme "dite curable" 163

B - Particularités des 14 observations 164

I. hématologiques 164
1. hémolyse 164
2. globules blancs 164
3. thrombopénie 165

II . néphropathie 165

III. Hypertension artérielle 165

IV. syndrome neurologique 166

V. Fièvre + autres signes 166

VI. Hémorragies rectales 167

VII. Anatomo-pathologie. 167

III - Etiopathogénie et traitement 167

A - Etiopathogénie 167

1. origine virale 167
2. origine toxique 168
3. analogie avec le phénomène de SHWARTZMAN 169

a. arguments cliniques 170
b. arguments biologiques 170
c. analogies ultra-structurales 171

B - Traitement. 172

IV - Evolution et pronostic. 173

CONCLUSIONS 177

BIBLIOGRAPHIE I à X

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

			Pages
TABLEAU I	:	Etiologie	72
TABLEAU II	:	Etude virale	76
TABLEAU III	:	Signes précurseurs et signes de découverte du Syndrome hémolytique et urémique	79
TABLEAU IV	:	Fréquence des différents symptomes	81
TABLEAU V	:	Anémie hémolytique	83
TABLEAU VI	:	Modifications des globules blancs	86
TABLEAU VII	:	Syndrome hémorragique	88
TABLEAU VIII	:	Etude de l'hémostase	91
TABLEAU IX	:	Syndrome rénal	95
TABLEAU X	:	Hypertension artérielle	102
TABLEAU XI	:	Signes neurologiques	105
TABLEAU XII	:	Evolution	110
TABLEAU XIII	:	Anatomopathologie	116
TABLEAU XIV	:	Corrélations entre les différents symptomes	131
TABLEAU XV	:	Etude de la Littérature	151